THESE DE DOCTORAT D'ETAT

ES SCIENCES NATURELLES

présentée à

L'UNIVERSITE PARIS VI

par

MONSIEUR JACQUES BELEGAUD

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES

SUJET DE LA THESE : 1973

VARIATIONS PHARMACOLOGIQUES DES SYSTEMES RETICULAIRES NON SPECIFIQUES SUR L'ELECTRORETINOGRAMME (E.R.G.) ET SUR LE POTENTIEL EVOQUE VISUEL (P.E.V.) DU LAPIN NON ANESTHESIE.

N° D'ENREGISTREMENT

AU C·N·R·S

THESE DE DOCTORAT D'ETAT ES SCIENCES NATURELLES

PRESENTÉE

A L' UNIVERSITE PARIS VI

PAR

MONSIEUR JACQUES BELEGAUD

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES

SUJET DE LA THESE :

VARIATIONS PHARMACOLOGIQUES DES SYSTEMES RETICULAIRES NON SPECIFIQUES SUR L'ELECTRORETINOGRAMME (E.R.G.) ET SUR LE POTENTIEL EVOQUE VISUEL (P.E.V.) DU LAPIN NON ANESTHESIE.

SOUTENUE LE 14 FEVRIER 1973

DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN :

MM· A·SOULAIRAC président

Y·GALIFRET rapporteur

J·B·BARON examinateur

R·TRUHAUT ,,

C·BOUDENE ,,

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur SOULAIRAC

Professeur de Psychophysiologie à l'Université de PARIS VI
Médecin chef à l'Hopital Sainte-Anne.

Qui nous a initié par son enseignement à la psychophysiologie. Il nous a fait l'honneur de nous accueillir dans son laboratoire et nous a confié le sujet de cette thèse. Par sa tès grande compétence dans le domaine de la psychopharmacologie, il nous a accordé avec la plus grande bienveillance, le privilège de ses conseils et de ses directives et a régulièrement suivi la réalisation de ce travail.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548017_0028

A Monsieur le Professeur GALIFRET

Professeur de Psychophysiologie sensorielle à l'Université de PARIS VI.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter d'être le rapporteur de notre travail. L'étendue de ses connaissances dans le domaine des sensorialités, ainsi que les critiques constructives dont il a bien voulu nous faire part, nous ont été d'un apport précieux lors de la réalisation et de la rédaction de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude.

A Monsieur le Docteur BARON

Maître de recherche au C.N.R.S.

Qui nous a initié aux techniques électrophysiologiques et a sans cesse guidé cette thèse avec une efficace et souriante compétence. Nous avons pu apprécier son enthousiasme scientifique et ses profondes connaissances dans le domaine de la neuro-ophtalmologie. Son amitié nous a été précieuse.

Nous tenons à lui adresser nos remerciements et l'assurance de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur TRUHAUT

Membre de l'Académie des Sciences
Membre de l'Académie de Médecine

Professeur de Toxicologie à l'Université de PARIS V

Qui nous a fait le grand honneur de nous accueillir dans son laboratoire et dès lors, n'a cessé de nous faire profiter de ses vastes connaissances en Toxicologie et nous a toujours témoigné la plus bienveillante sollicitude.

Nous le prions de bien vouloir accepter l'expression de notre profonde gratitude, et l'assurons de notre fidèle collaboration.

A Monsieur le Professeur BOUDENE

Professeur de Toxicologie à l'Université de PARIS XI

Qui est à l'origine de ce travail et a su le premier nous initier aux techniques de la recherche, avec ses connaissances profondes de l'experimentation en Toxicologie. Les conseils encourageants et la particulière bienveillance qu'il a eue à notre égard ont été pour nous un précieux soutien dans la réalisation de ce travail.

Qu'il soit assuré de notre très grande reconnaissance et de notre fidèle attachement.

A ma Femme

A mes Enfants

A ma Famille

A mes Amis

A tous les collaborateurs du laboratoire de l'Hopital Sainte-Anne et tout particulièrement :

Monsieur BIZZO dont les vastes connaissances en électronique alliées à un dévouement sans limite, nous ont permis de mener à bien la mise au point de notre technique.

Mademoiselle BESSINETON et Madame PACIFICI avec lesquelles nous avons été très heureux de collaborer au sein de l'équi- du Docteur BARON.

A tous les collaborateurs du laboratoire de Toxicologie de la Faculté de Pharmacie, et tout particulièrement :

Monsieur le Professeur JOUANY qui par son amical dévouement nous a fait profiter de sa grande expérience des techniques électrophysiologiques.

Alain BOUANT pour sa collaboration efficace à certaines expériences.

Qu'ils trouvent ici l'expression de nos remerciements les plus sincères.

A la Société Française "Electronique Appliquée"

Que nous remercions pour l'efficacité de sa collaboration technique à ce travail.

INTRODUCTION

Le but de notre travail, lors de l'étude pharmacologique et toxicologique d'une nouvelle molécule, a été d'essayer de déterminer, sur l'animal, son niveau d'action centrale par des informations plus précises que celles données par les enregistrements électroencéphalographiques classiques. Nous avons choisi une technique simple, non mutilante et d'application facile même pour un non physiologiste.

L'électroencéphalogramme, qui enregistre l'activité électrique de l'ensemble du Système Nerveux Central (S.N.C.), en dehors de son rôle diagnostic, ne donne que des informations peu nuancées sur l'action centrale d'une substance pharmacologique, se traduisant de manière schématique, soit par un tracé désynchronisé (action stimulante), soit par un tracé synchronisé (ondes de sommeil), ou un tracé à tendance épileptiforme.
Nous avons utilisé la technique du Potentiel Evoqué qui présente l'avantage de faire intervenir des circuits nerveux centraux bien spécialisés. Cette méthode consiste à stimuler un récepteur périphérique : acoustique, somesthésique ou visuel et à enregistrer la réponse qui apparaît au niveau de l'aire corticale correspondante. Celle-ci résulte, d'une part de la mise en jeu de la voie spécifique reliant directement le récepteur à sa projection corticale, d'autre part du contrôle qu'exercent certaines structures sous corticales non spécifiques sur la transmission du message sensoriel.

Le laboratoire dans lequel nous avons été amenés à travailler étant d'orientation ophtalmologique, nous avons choisi le système visuel. Toutes nos expériences ont été réalisées sur le lapin non anesthésié. Nous enregistrons la réponse périphérique : Electrorétinogramme (E.R.G.) réunissant l'ensemble des potentiels électriques prenant naissance au niveau de la rétine lors d'une stimulation lumineuse, et la réponse centrale : Potentiel Evoqué Visuel (P.E.V.) regroupant les variations électriques spécifiques et non spécifiques qui apparaissent dans l'aire visuelle corticale. Dans les deux cas, nous enregistrons des réponses globales fournies par une large population neuronique. Afin d'obtenir des tracés présentant une meilleure définition, nous avons utilisé la technique de sommation qui consiste à additionner plusieurs réponses consécutives et à les reproduire sous forme d'un tracé unique. Pour des raisons sur lesquelles nous reviendrons par la suite, nous n'avons pris en considération que la mesure des temps de latence de certains potentiels, effectuée de manière très précise à la différence des mesures d'amplitude qui n'ont fait l'objet que d'appréciations qualificatives. D'autre part, afin de contrôler de manière continue l'état physiologique de notre préparation , nous avons procédé pour chaque expérience à l'enregistrement de l'Electroencéphalogramme (E.E.G.) et de l'Electrocardiogramme (E.K.G.).

Le choix des substances pharmacologiques qui nous ont permis d'étalonner notre technique a été orienté vers celles qui interviennent dans les régulations du S.N.C., et plus spécialement sur les mécanismes contrôlant les niveaux de vigilance. Poursuivant notre étude, nous avons tenté une exploration plus fine en réalisant de petites "dissections pharmacologiques" par association de plusieurs substances sur un même animal.

Ces expériences réalisées avec des molécules pharmacologiques connues, nous ont permis, grâce à l'examen des réponses considérées, d'établir une distinction dans le mode d'action de certaines d'entre elles, pour lesquelles

l'E.E.G. donne le même indice d'action.

Pour donner quelques applications, nous avons, dans un dernier chapitre, étudié l'influence de quelques toxiques sur les réponses enregistrées, toxiques choisis parmi ceux exerçant des effets sur les fonctions visuelles, et avons précisé les modalités de leur action centrale sur une "préparation aiguë".

CHAPITRE 1

TECHNIQUE ET RESULTATS PHYSIOLOGIQUES

A: DESCRIPTION DE LA TECHNIQUE UTILISEE POUR L'ENREGISTREMENT DE L'E.R.G. ET DU P.E.V.

Nous avons emprunté des techniques déjà éprouvées, présentant l'avantage d'être simples et ne nécessitant pas une longue préparation physiologique de l'animal qu'il nous a fallu adapter à nos conditions expérimentales, nous étant toujours limités à enregistrer des réponses de masse.

1: CHOIX DE L'ANIMAL :

Des études multiples et variées portant sur l'E.R.G. et le P.E.V. ont été réalisées sur de nombreuses espèces animales, les plus utilisées étant la grenouille, la souris, le lapin, le chat et le singe. Il nous faut mentionner également que ces dernières années, la technique de la réponse évoquée, adaptée à l'homme, a permis de fournir des renseignements précieux dans les domaines de l'ophtalmologie et de la psychiatrie reflétant certains aspects significatifs de l'action de médicaments psychotropes : CIGANEK (42) - GASTAUT (69) - SHAGASS (141).

Pour effectuer notre travail nous avons choisi le lapin de race "Fauve de Bourgogne" en fonction d'un certain nombre de critères :

- C'est un animal dont les structures nerveuses sont anatomiquement bien connues. Il existe des atlas très complets dont nous avons utilisés certains pour choisir la localisation de nos électrodes - MONNIER (120) - THOMPSON (159).

- Il possède un oeil relativement gros, faisant largement saillie hors de l'orbite. Il convient de préciser que

les cellules photoréceptrices de la rétine ne comportent presqu'exclusivement que des cellules à bâtonnets.

- Enfin, c'est cette même espèce animale que nous avons déjà utilisée au cours d'un travail précédent portant sur l'étude électroencéphalographique de substances psychopharmacologiques.

Les animaux retenus, âgés de trois à quatre mois, avaient un poids de 2,500 Kg. Un rapide examen du fond d'oeil à l'ophtalmoscope permet de rejeter les animaux dont la vascularisation, la pupille ou la rétine sont anormales.

2: SITUATION PHYSIOLOGIQUE DE L'ANIMAL

Afin de laisser intacte l'activité de base du Système Nerveux Central, nous avons utilisé l'animal à l'état vigil. Nous n'avons pas retenu l'animal curarisé placé sous ventilation artificielle car il nécessite un contrôle rigoureux de ses échanges gazeux.

Compte tenu du choix du système sensoriel mis en jeu et de l'orientation et la distance de l'oeil par rapport à la source lumineuse, qui doit demeurer toujours constante, nous n'avons pu opérer sur l'animal en situation libre et avons pratiqué une immobilisation de la tête, toujours avec le souci de stabiliser nos conditions de stimulation. Différents dispositifs pouvaient être utilisés : la boîte à contention "type guillotine" ou une immobilisation absolue de la tête par différents procédés de maintien. Pour notre travail, nous nous sommes orientés vers l'appareil stéréotaxique "HORSLEY-CLARKE" que nous avons modifié en nous inspirant de la technique de MONNIER (120). L'animal repose dans un hamac laissant libres les pattes antérieures et postérieures lui donnant ainsi une position physiologique. Le maintien de la tête de l'animal se fait par des pointes d'oreille, par un appui orbitaire sur les arcades zygomatiques et par une pièce buccale repoussant la mâchoire.

3: CARACTERISTIQUES DES ELECTRODES :

a) Electrodes exploratrices de l'E.R.G. :

Différents types d'électrodes ont déjà été utilisés : le verre de contact avec électrode centrale au chlorure d'argent évite d'immobiliser la tête de l'animal, mais, en raison de la mobilité de celle-ci, l'oeil n'est pas toujours orienté exactement sur le centre de la source lumineuse. D'autres auteurs utilisent un fil d'argent entre les paupières et la cornée. Cependant, l'électrode la plus fréquemment employée demeure la mèche de coton au contact de la cornée. Dans notre montage, l'électrode exploratrice est constituée d'une fine mèche de coton imbibée de sérum physiologique isotonique aux larmes à 4,5 g/l et montée à l'extrémité d'un fil d'argent chloruré établissant un contact direct cornéen. L'ensemble est disposé sur un support à crémaillère oblique qui permet les déplacements de l'électrode dont l'humidité constante est assurée par un goutte à goutte d'une solution saline à 4,5 g/l. L'électrode de référence, placée sur la zone médio-frontale de la tête du lapin, est constituée d'une plaque circulaire en argent de 3 centimètres de diamètre car on s'est aperçu que l'importance de la surface de contact de celle-ci jouait un rôle non négligeable dans la qualité de l'enregistrement. Une pâte conductrice salée assure un meilleur contact électrique. Une goutte de collyre anesthésique cornéen (NOVESINE) permet d'éliminer les mouvements du globe oculaire. D'autre part, afin d'éviter l'interférence du réflexe photomoteur et les variations éventuelles de l'activité du système nerveux autonome sur la pupille de l'animal, celle-ci est maintenue en constante mydriase par l'application d'un collyre dérivé de l'Atropine (MYDRIATICUM).

Remarques :

- Avant de devenir fonctionnelle, une maturation de plusieurs jours de l'électrode est nécessaire pour que les équilibres ioniques se réalisent entre l'électrode d'argent et la mèche de coton.

- Ayant observé au début de nos expérimentations la formation de cataractes dues au chlorure de sodium, nous rinçons abondamment après chaque expérience l'oeil de l'animal à l'aide d'eau déminéralisée et nous examinons la transparence cristalinienne qui doit toujours être intacte pour que nos animaux en expérience soient retenus.

b) Electrodes exploratrices du P.E.V. :

De nombreuses variétés d'électrodes ont été expérimentées : la mèche de coton au contact de la dure-mère, le fil d'argent terminé par une boule, les électrodes humides montées sur spires d'argent chloruré utilisées par BREMER (23). Toutes ces techniques, au cours desquelles le crâne est perforé pour permettre le passage d'une électrode de contact avec le cortex, présentent l'avantage d'éviter l'interférence de composantes myogéniques et ainsi d'obtenir un meilleur enregistrement qu'avec des électrodes sous cutanées.

Dans un but de simplification, afin de réduire au maximum le temps de préparation nécessaire à la mise en place des électrodes, nous avons porté notre choix sur des vis en laiton type "SCREW-POST" utilisées en art dentaire. Plusieurs jours avant l'expérience, on procède à la pose des électrodes. Après avoir mis à nu l'os du crâne sous anesthésie locale (PROCAINE 0,50 %), deux orifices sont forés dans l'os à l'aide d'une fraise dentaire très fine, sans toutefois jamais atteindre la dure-mère. Deux vis sont introduites dans les orifices. On coule ensuite une résine "TEXTON", bien supportée par les tissus, qui permet d'obturer la plaie de manière durable. Le choix de l'emplacement des électrodes a été fixé en fonction des coordonnées de l'atlas stéréotaxique de MONNIER-GANGLOFF. (120). Les vis sont fixées un centimètre en arrière de la suture coronaire et séparées également d'un centimètre de part et d'autre de la suture sagittale, de manière à ce qu'elles se trouvent situées au dessus d'une zone correspondant au

tectum optique de l'animal (Figure n°1 et 1bis).

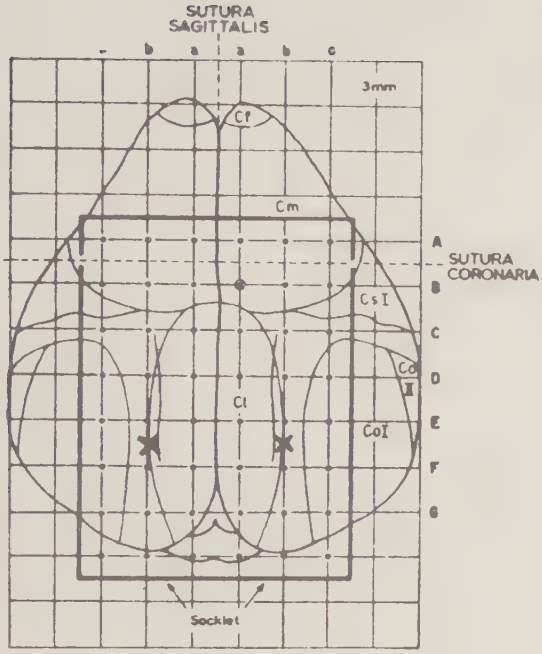
Afin de déterminer avec précision l'emplacement des électrodes, une étude histologique a été réalisée sur des cerveaux de lapin après expérimentation. L'examen microscopique des lames, laisse apparaître dans la plupart des cas un foyer lésionnel en cupule très superficiel, strictement intra-cortical et localisé à la troisième ou quatrième couche, sans jamais atteindre la substance blanche. L'architectonie a été conservée dans tous les cas observés. Un contrôle radiologique a été également effectué.

Remarques :

- Comme nous l'avons observé pour les électrodes E.R.G., un délai, qui ne doit pas être inférieur à 48 heures, est rendu nécessaire pour la maturation des électrodes corticales. De plus les animaux ayant été élevés dans des animaleries où régnait une alternance nycthémérale d'obscurité et de lumière de faible intensité, on pourrait peut-être émettre l'hypothèse qu'une stimulation lumineuse de l'oeil, d'une durée variable, préalable à chaque expérience, facilite l'obtention du tracé du P.E.V., en rendant fonctionnels certains circuits , ou certaines portions de circuits, du système optique qui jusqu'alors n'avaient jamais été sollicités.

4:CARACTERISTIQUES DU STIMULATEUR :

Les stimuli lumineux sont délivrés par une source de lumière à éclats, type STROBOTAC, placée à une distance fixe de l'oeil (15 cm), en vision libre. Le STROBOTAC est un stroboscope électronique émettant des impulsions de lumière blanche à partir d'une lampe remplie de xénon qui est ionisée par la décharge rapide d'une capacité. Un générateur d'impulsions électroniques commande la fréquence et la durée



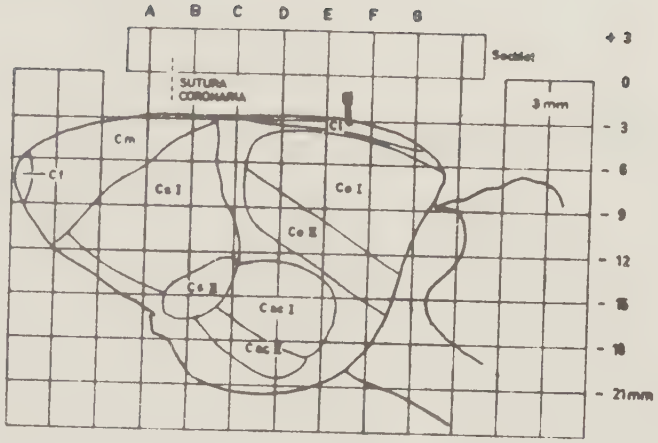


Figure n° 1 : Position des electrodes par rapport auxpplanches anatomiques de l'atlas stereotaxique de MONNIER-GANGLOFF.

Figure n° 1bis :Position des éléctrodes par rapport aux planches de l'atlas stereotaxique de MONNIER-GANGLOFF.

(CacI:cortex acoustique primaire;CacII:cortex acoustique secondaire Cf:cortex frontal;Cl:cortex limbique;Cm:cortex moteur;CoI:cortex optique primaire;CoII:cortex optique secondaire;CsI:cortex sensitif primaire;CsII:cortex sensitif secondaire).

des éclairs. Sur le trajet du faisceau lumineux est interposée une cellule photoélectrique dont la réponse est utilisée pour déterminer le point de départ du stimulus qui déclenche le début du balayage de l'oscilloscope.

5: CARACTERISTIQUES DES APPAREILS D'AMPLIFICATION ET D'ENREGISTREMENT :

Les informations sont introduites dans un oscilloscope cathodique, double faisceau "type AGELEC", qui, après amplification, les visualise sur l'écran. Une dérivation est effectuée sur un polygraphe "type ALVAR", dont les quatre pistes sont utilisées pour enregistrer : la réponse de la cellule photoélectrique, l'E.R.G., l'E.E.G. de l'animal, correspondant à une localisation occipitale qui permet à tout moment de contrôler son niveau de vigilance, et l'électrocardiogramme (E.K.G.).

Une autre dérivation est réalisée sur un analyseur multicanaux "type ELATRON". L'ELATRON est un ensemble de traitements assurant la numération et la mise en mémoire des paramètres analogiques qui lui parviennent, ainsi que leur traitement mathématique par programmes internes cablés. Nous avons utilisé, au cours de nos expériences, la fonction "somme algébrique". A chaque stimulus l'ELATRON reçoit un signal de synchronisation (la réponse de la cellule photoélectrique) qui correspond au début de chaque séquence. Il additionne successivement les séquences qui lui sont envoyées, dont le nombre est fixé au préalable par l'expérimentateur. Le résultat final se traduit par une courbe représentant la somme de toutes les séquences transmises. Un dispositif associé à la visualisation permet d'amplifier ou de réduire l'amplitude de la courbe. Il offre en outre la possibilité d'effectuer le traitement de séquences de durée plus ou moins longue, ceci par le choix d'une vitesse de balayage appropriée.

La mesure des temps de latence de chaque point de la courbe s'effectue par déplacement manuel d'un spot lumineux que l'on fait coincider avec le point à mesurer. Une simple lecture du totalisateur indique la valeur recherchée. De la même manière, la mesure des amplitudes s'obtient par lecture directe d'un registre caractère. (Figure N° 2)

6: MODE D'ADMINISTRATION DES SUBSTANCES :

Dans presque tous les cas, nous avons utilisé la voie intra-veineuse au niveau de la veine marginale de l'oreille, l'injection étant effectuée, soit directement à l'aide d'une seringue, soit au moyen d'un perfuseur automatique type "Perfusor BRAUN" permettant de régler le débit souhaité.

7: CHOIX DES DIFFERENTS PARAMETRES DE STIMULATION ET D'ENREGISTREMENT :

a) Ambiance lumineuse :

Nous avons choisi de placer notre préparation dans une enceinte maintenue dans l'obscurité pendant toute la durée de l'expérience. Afin de permettre à l'animal de s'adapter aux différentes conditions expérimentales, un certain délai est rendu nécessaire avant de procéder aux premiers enregistrements.

b) Intensité de la stimulation :

Nous avons toujours utilisé les mêmes conditions d'éclairement du stimulateur. Mais, n'ayant pu déterminer d'une manière précise l'énergie de la source lumineuse, ne

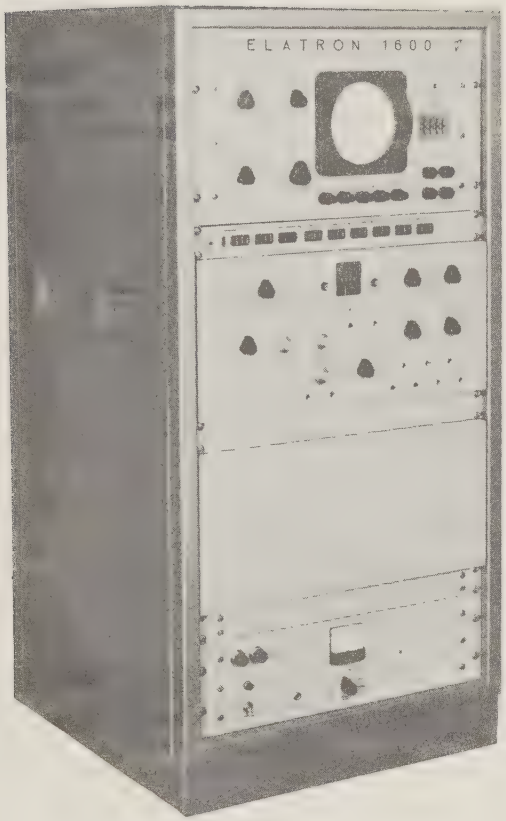


Figure n° 2 : Représentation de l'appareil d'enregistrement et de mesure (ELATRON).

possédant ni bolomètre ni photomultiplicateur, nous nous sommes alors limités à exprimer la valeur de l'intensité utilisée en unité arbitraire d'éclairement indiquée par le constructeur : soit $3,5 \times 10^6$ Lux à un mètre de distance. Des expériences préliminaires ont fait reporter l'importance de la stabilité de ce paramètre, des tracés très différents étant obtenus en faisant varier l'intensité de la source lumineuse.

c) Durée de la stimulation :

Nous avons adopté la valeur de 5msec pour toutes nos expériences.

d) Fréquence de la stimulation :

Nous avons arbitrairement utilisé la fréquence d'un éclat par seconde, valeur qui est supérieure au temps nécessaire pour que l'on enregistre en totalité les potentiels étudiés. Il nous faut souligner que, lors de chaque enregistrement E.E.G., la stimulation d'un éclat/seconde était interrompue pendant 30 secondes de manière à supprimer l'interférence du Potentiel Evoqué Visuel sur le tracé électrique cortical, ce qui rompait le rythme des stimuli et perturbait le phénomène d'habituation.

e) Nombre de réponses considérées :

Utilisant la technique de sommation afin d'obtenir une meilleure définition de nos tracés, nous avons choisi d'enregistrer 25 réponses consécutives, ce qui, compte tenu de la fréquence utilisée, permet d'effectuer un enregistrement en un laps de temps assez réduit.

f) Mode d'expression de nos résultats expérimentaux :

Chaque animal a été placé dans les conditions techniques décrites précédemment. Les différents enregistrements

ont été pratiqués aux temps 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 et 120 minutes. De plus, lors de l'étude des substances pharmacologiques, nous avons étudié chacune d'entre elles sur un minimum de 7 lapins.

- Une planche regroupe les tracés E.R.G., E.E.G. et P.E.V. enregistrés à chaque séquence expérimentale. Afin de mieux schématiser l'action centrale des substances administrées sur notre préparation, nous avons, pour chacune d'entre elles, regroupé nos mesures E.E.G. et P.E.V. en un diagramme inspiré du physiogramme pratiqué par TRUHAUT (162) et coll. (Figure n° 3 et 3 bis). L'ordonnée de gauche représente les variations de fréquence de l'E.E.G. mesurées en cycles/seconde, celle de droite les variations d'amplitude de l'E.E.G. en millivolts. L'abscisse comporte les variations du temps de latence de la composante II du P.E.V. mesuré en millisecondes. A la droite du zéro, sont représentées les variations dans le sens d'une augmentation, à la gauche les variations dans le sens d'une diminution.

Une figure caractéristique d'un animal, représentant les variations du temps de latence de la composante II du P.E.V. à chaque séquence expérimentale, illustre chaque expérimentation associée aux enregistrements E.R.G., E.E.G. et P.E.V.

- Les différentes valeurs mesurées de ces paramètres, pour chaque animal, sont regroupées en un tableau récapitulatif reporté en annexe.

- Un traitement statistique a été effectué utilisant le test "t" de Student.

8: DESCRIPTION ET ANALYSE DES ENREGISTREMENTS OBTENUS :

a) Description de l'E.R.G. :

Le tracé obtenu correspond à la description classique qu'en fait GRANIT (73) dans son ouvrage sur les mécanismes sensoriels, reprenant les travaux originaux de HOLMGREEN (88).

FIGURE n° 3

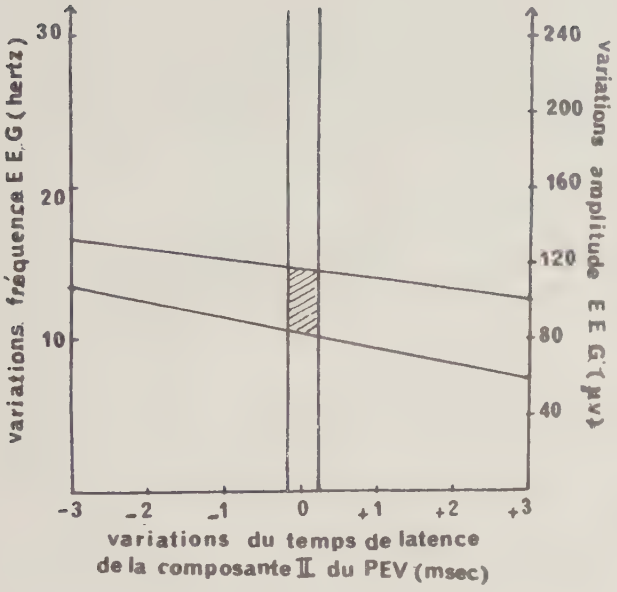


FIGURE n° 3bis

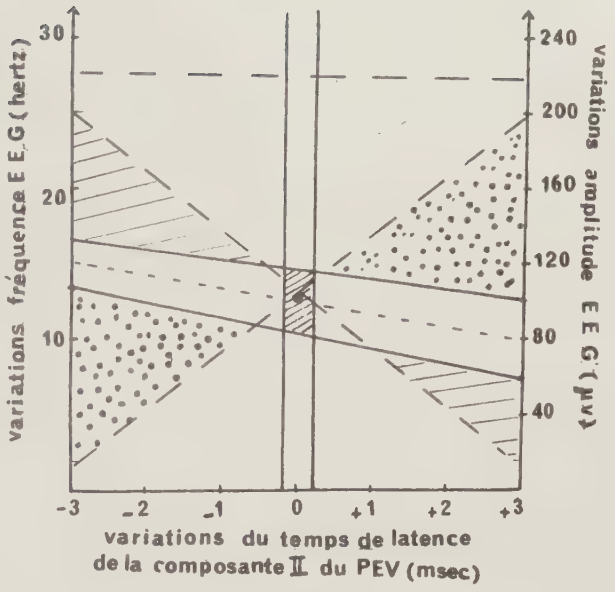


Figure n° 3 : Représentation graphique du diagramme réalisé pour résumer l'action centrale des substances utilisées, dans lequel se trouvent regroupées les variations des parametres de l'E.E.G (frequence, amplitude) ainsi que celles du temps de latence de la composante II du P.E.V. La zone centrale hachurée représente les variations physiologiques de ces 3 parametres chez un animal témoin.

Figure n°3bis : Representation des variations de l'activité E.E.G observée sous l'action de certaines substances à action centrale:

- les surfaces hachurées représentent une zone ou l'activité E.E.G est desynchronisée (amplitude diminuée, fréquence augmentée).
- les surfaces pointillées représentent une zone ou l'activité E.E.G est synchronisée (amplitude augmentée, fréquence diminuée).

- L'onde "a", négative, de très faible amplitude, dont le sommet apparaît après un bref temps de latence de 15 msec. Elle résulte du fonctionnement des photorécepteurs.

- L'onde "b", positive, très ample, dont la latence oscille autour de 50 msec, qui est le témoignage de l'action préganglionnaire à l'exclusion de celle des photorécepteurs.

- L'onde "c", positive, très lente, dont il est difficile de mesurer le temps de latence, qui reflète l'activité de l'épithélium pigmentaire.

Dans nos conditions expérimentales, l'ensemble des potentiels représente une durée d'environ 800 msec (Figure nº 4).

b) Analyse de l'E.R.G. :

Nous n'avons pas étudié en détail les variations de l'onde "a" en raison, d'une part de la difficulté d'effectuer une mesure très précise de ses paramètres, d'autre part du fait qu'elle ne reflète qu'une partie de l'activité rétinienne, celle de la mise en jeu des photorécepteurs.

Par contre, nous nous sommes davantage intéressés à l'onde "b", qui offre un meilleur reflet de la transmission nerveuse du message sensoriel au niveau de la rétine. De plus, grâce à la morphologie de cette onde, nous avons obtenu une mesure du temps de latence avec une relative précision (0,6 msec) ainsi qu'une bonne appréciation de ses variations d'amplitude.

c) Description du P.E.V. :

Le P.E.V., tel que nous l'obtenons dans nos conditions expérimentales, c'est-à-dire résultant de la sommation de 25 réponses (Figure nº 5), présente :

- Une petite déflection négative I, suivie d'un potentiel positif II et de trois, exeptionnellement quatre

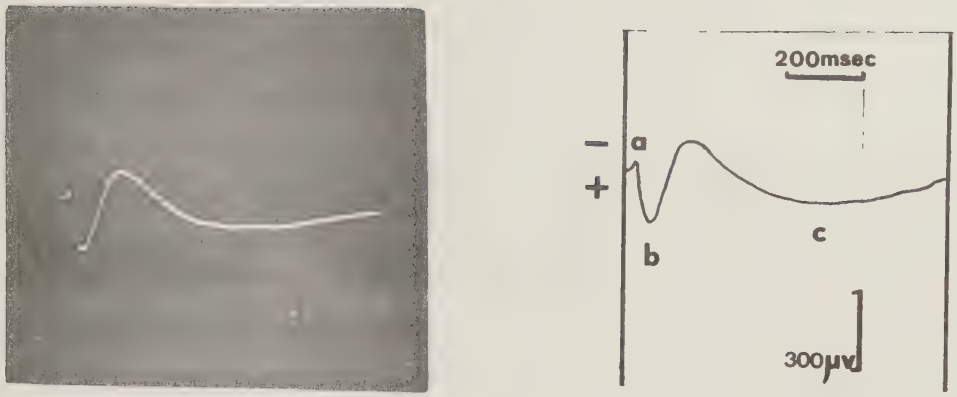


Figure nº 4 : Représentation et classification des differentes ondes constituant l'Electroretinogramme, enregistré dans le cadre de notre technique.

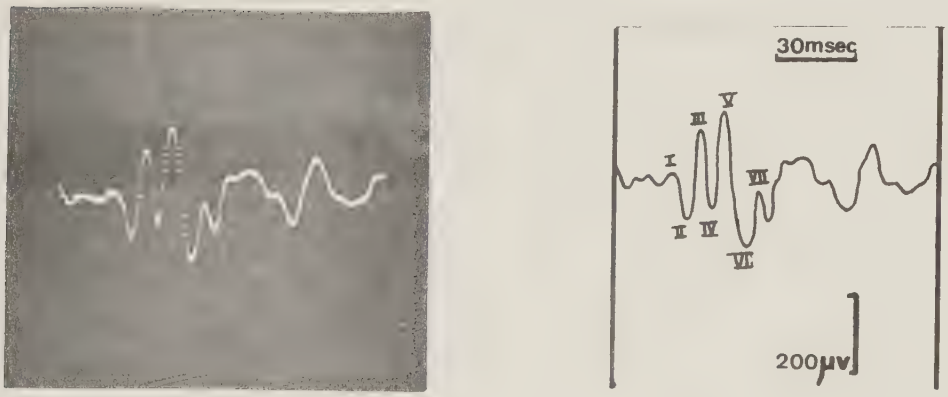


Figure nº 5 : Représentation et classification des differentes composantes constituant le Potentiel Evoqué Visuel, enregistré dans le cadre de notre technique.

ondes négatives III, V, VII, IX.

Le temps d'apparition du sommet de la composante II est d'environ 25 msec, celui des autres composantes s'échelonnant entre 40 et 70 msec. Après 150 msec, débute une onde lente, surface négative.

Pour la nomenclature des différentes ondes, il nous a fallu faire un choix car, jusqu'à ce jour, il n'existe pas de codification universelle, chaque auteur adoptant sa propre classification, ce qui rend d'autant plus difficile la confrontation des résultats entre expérimentateurs. Nous avons adopté la numération proposé par CIGANEK (42). Malgré des appellations différentes, nos tracés peuvent être assimilés à ceux d'autres auteurs, les différences observées étant pour la plupart imputables aux procédés d'enregistrement et d'analyse qui n'ont cessé de se perfectionner au long des années.

Dès 1949, BICKFORD (10) décrivait chez le lapin une onde "a" initiale, biphasique, ayant une latence de 40 msec, suivie d'une autre onde "b", biphasique,apparaissant aux environs de 200 msec. Ces observations sont à rapprocher des expérimentations de BUSER - 1959 - (33) sur le chat anesthésié au chloralose, qui distingue une réponse primaire d'une réponse associative au niveau du cortex visuel, de FUSTER (64) 1962 - qui décrit un potentiel primaire survenant au cours des premières 100 msec et un potentiel secondaire de longue durée, représenté par une onde monophasique dont le temps de latence oscille entre 150 et 300 msec. STERIADE - 1967 - (154) rapporte chez des animaux non anesthésiés une analyse plus fine de la réponse corticale à une stimulation photique, l'onde "a", représentée par une composante initiale biphasique, devient la réponse primaire, avec un temps de latence de 15 à 25 msec, suivie de plusieurs déflections b et c entre 40 et 140 msec qu'il appelle "complexe post-primaire", vers 200 msec apparaissant une réponse secondaire. VAN HOF - 1967 - (165) chez le lapin, BREMER (23) et ISCHINO - 1969 - (93) chez le chat, CREEL (48)

et SOKOL - 1970 - (144) chez le rat, décrivent des réponses évoquées corticales à des flash lumineux identiques à celles que nous avons exposées précédemment.

Après avoir essayé différentes vitesses de balayage, nous avons pu remarquer que la durée totale des ondes précoces, correspondant à la fraction primaire et post-primaire du P.E.V., ne dépassait pas 60 et 70 msec. Ainsi avons-nous choisi d'enregistrer les 120 premières millisecondes (Figure n°6

d) Analyse du P.E.V. :

Certains auteurs ont proposé des méthodes d'analyse très détaillées des différentes séquences constituant le P.E.V. : RUCHKIN (137), SUTER (156), ainsi que des relations mathématiques régissant la chronologie de ces potentiels : DUBOULOZ (55).

Notre travail ne consistant pas en une analyse approfondie de la réponse évoquée corticale, mais seulement en l'utilisation des variations de certains paramètres, nous n'avons pas réalisé d'étude mathématique. Pour notre analyse, nous nous sommes limités à la mesure du temps de latence de la composante II, que nous avons pu effectuer avec une précision technique de 0,3 msec. Cette composante correspond à la mise en jeu de la voie spécifique directe. Les autres déflexions post-primaires représentant une activité électrique plus complexe, de nature polysynaptique, nous n'avons pas jugé nécessaire d'effectuer la mesure précise des temps de latence de chacune d'entre elles, d'autant que dans la plupart des cas les variations observées vont dans le sens de celle de la composante II.

En ce qui concerne les mesures des amplitudes, malgré de nombreuses tentatives pour quantifier ce paramètre, nous avons du nous résigner à une description qualitative des

variations observées en raison des trop grandes fluctuations de nos enregistrements, dues, comme nous le verrons ultérieurement, à un certain nombre de facteurs comme le degré d'activation corticale, le phénomène d'habituation et l'influence des afférences somato-sensorielles. Nous n'avons donc mentionné les variations d'amplitude observées en cours d'expérience que lorsqu'elles avaient un caractère massif et caricatural. D'ailleurs ce problème a été souligné par de nombreux auteurs. C'est ainsi que DUMONT (57), étudiant les facilitations réticulaires des mécanismes visuels corticaux, a constaté des variations spontanées d'amplitude parfois considérables et a du pratiquer de très faibles doses de chloralose (5 à 10 mg/kg) afin de stabiliser les tracés. MIMURA (118), travaillant sur le lapin, signale la difficulté d'interprétation des variations d'amplitude beaucoup moins régulières que celles observées pour les temps de latence. GASTAUT (68) souligne, lors du colloque de Marseille sur les activités électriques cérébrales spontanées et évoquées chez l'homme, que contrairement aux latences les amplitudes varient considérablement d'un moment à l'autre. PERRY (128), dans son ouvrage sur la réponse évoquée visuelle chez l'homme, mentionne également la grande variabilité des amplitudes qu'il préfère rapporter en terme qualitatif, tel que grande ou petite.

Remarques :

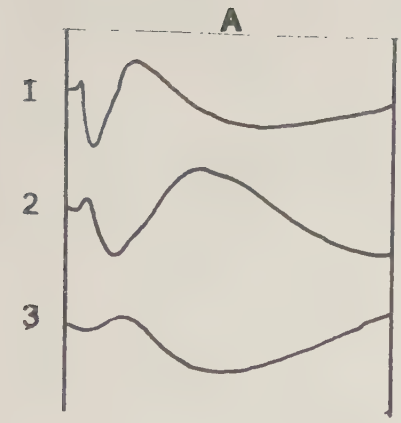
Après avoir obtenu nos premiers enregistrements, plusieurs points restaient à préciser :

1° Influence du nombre de sommations sur la forme du P.E.V. Diverses expériences ont pu montrer que le nombre de sommations ne changeait guère la morphologie du P.E.V. Nous avons essayé successivement 1, 10, 25, 50, 100 passages. La seule différence réside dans le fait que la définition s'améliore avec le nombre de sommations (Figure n° 7). Nous avons adopté arbitrairement le chiffre de 25 sommations, chiffre

qui permet une bonne définition sans impliquer une très longue durée d'enregistrement, (25 secondes).

2° Influence du bruit de la lampe à éclats sur la forme du P.E.V.

On était en droit de penser que le bruit produit par la lampe à éclats lors de son ionisation pouvait influencer la morphologie du P.E.V. Pour cela, nous avons isolé la source lumineuse par interposition d'un écran pour ne laisser subsister que le stimulus auditif. La figure n° 8 montre que la stimulation auditive n'interfère pas sur le tracé du P.E.V.



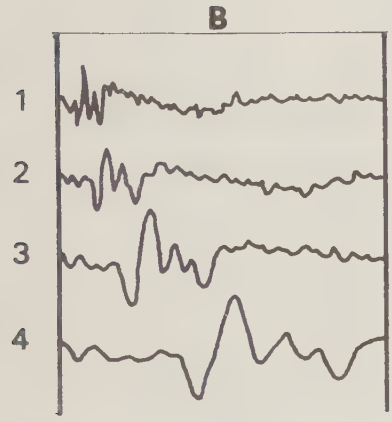


Figure nº 6 : Differentes représentations de nos tracés E.R.G et P.E.V ,selon la vitesse de balayage:

-A: E.R.G

I: 800msec 2: 400msec 3: I20msec

-B: P.E.V

I: 400msec 2: 240msec

3: I20msec 4: 60msec

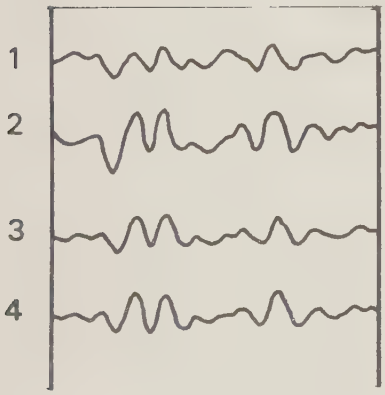


Figure nº 7 : Influence du nombre de sommations sur l'enregistrement du P.E.V:

I: I passage 2: IO passages

3:25 passages 4: 50 passages

(Amplitude des tracés maintenue constante par atténuation manuelle).

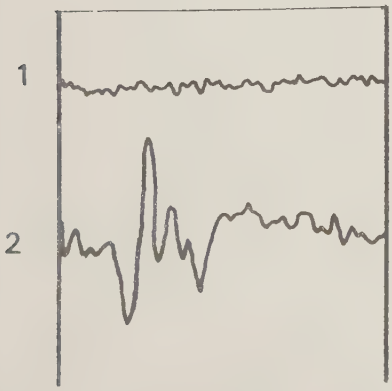


Figure nº 8 : Influence de la stimulation auditive, induite par le STROBOTAC, sur le tracé du P.E.V. :

I : Stimulation auditive seule

2 : Stimulation auditive et visuelle.

B: RESULTATS EXPERIMENTAUX

1: Evolution en fonction du temps des différents enregistrements (Figure nº 9).

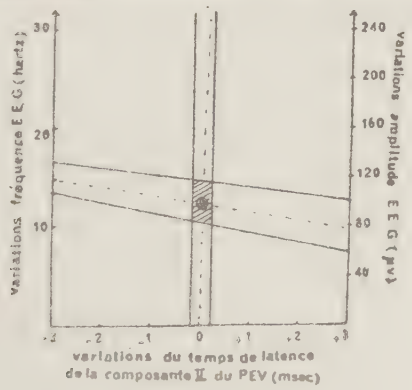
L'analyse de l'E.R.G. n'a pas fait ressortir de modifications dans la configuration des différents potentiels constituant la réponse électrique de l'oeil au stimulus lumineux. Pendant toute la durée de l'expérience, (2 heures), le temps de latence de l'onde "b" est resté compris entre 49,2 msec et 50,7 msec, correspondant à une variation maximale de 1,5 msec. Cette valeur est de l'ordre de grandeur de celles mesurées sur l'ensemble des enregistrements témoins pratiqués au cours de chacune de nos expériences puisque l'écart le plus faible a été de 0,60 msec et le plus élevé de 1,80 msec.

L'examen de l'E.E.G. fait apparaître quelques variations de fréquence et d'amplitude qui demeurent cependant limitées dans leurs effets, compte tenu du fait que l'animal est vigil. Le tracé est dominé par la présence de rythme thêta, d'amplitude comprise entre 50 et 70 microvolts, se succédant à la fréquence de 6 à 8 cycles/seconde, surchargé de temps à autre de rythme rapide de faible voltage. Episodiquement, apparaissent sur le tracé des ondes intermédiaires, amples, de 2 à 4 cycles/seconde. Bien qu'une mesure très précise des variations d'amplitude soit assez difficile à réaliser, on peut estimer qu'elles demeurent dans l'ensemble comprises entre 50 et 100 microvolts. Ce sont d'ailleurs ces valeurs que nous avons retenues pour représenter sur le diagramme récapitulatif de l'action centrale des substances expérimentées, les variations physiologiques E.E.G. de l'animal.

TEMOIN

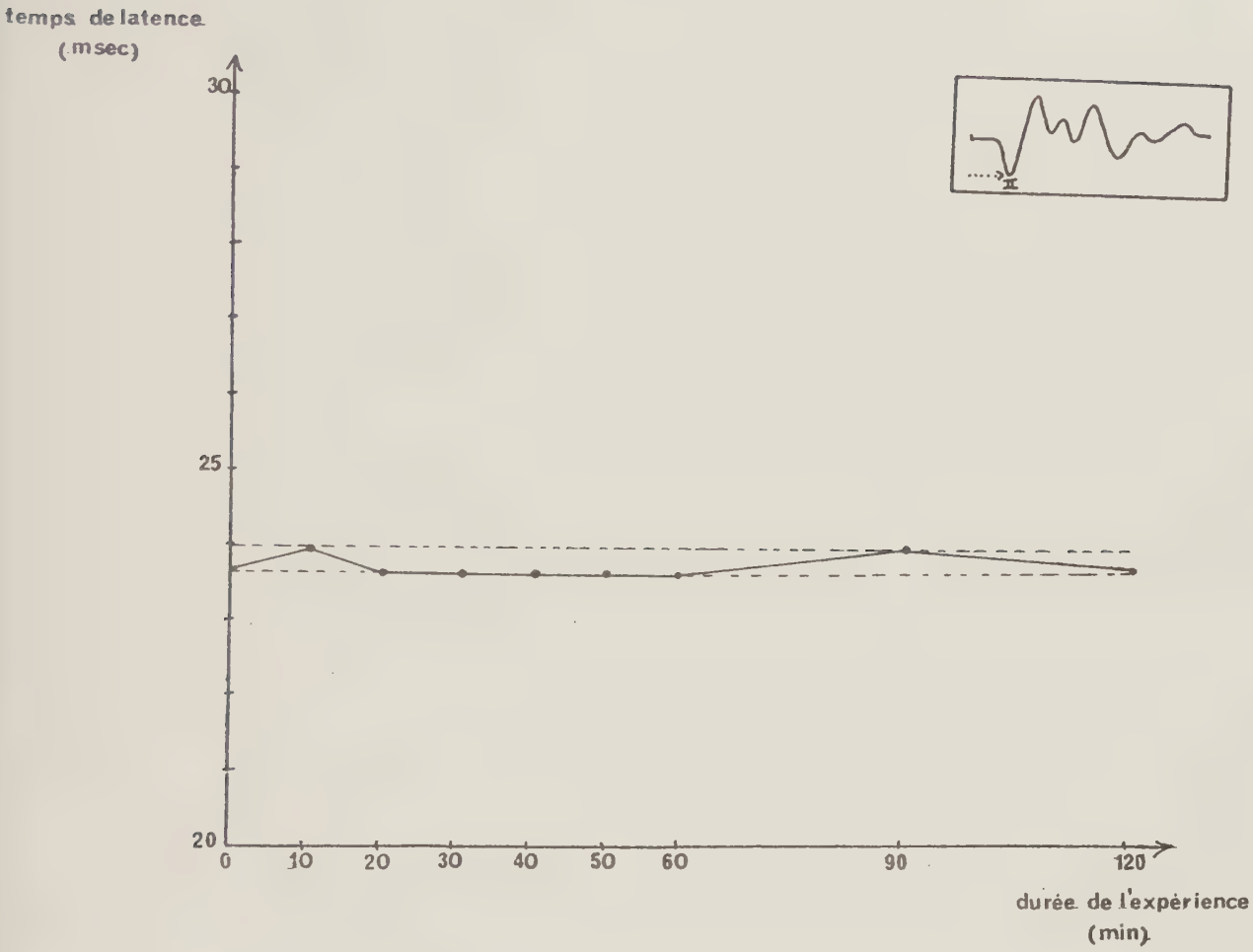
Figure n°9

Séquences experimentales	E.R.G	E . E . G	P.E.V
0.	200msec 180µv	1sec 50µv	20msec 120µv
10.			
20			
30			
40			
50			
60			
90			
120			



TEMOIN

Figuren°9bis



Représentation graphique des variations du temps de latence de la composante II du P.E.V, pendant la durée de l'expérience. Les traits en pointillés représentent les variations physiologiques enregistrées sur l'animal témoin.

Le P.E.V. se caractérise par une grande stabilité du temps de latence de la composante II, qui n'a varié au cours des 2 heures d'expérimentation que de 0,3 msec, (Figure N° 9bis). Cependant, deux lapins sur sept expérimentés ont fait apparaître dans les mêmes conditions expérimentales une variation de 0,6 msec. L'amplitude des diverses composantes demeure cependant plus irrégulière d'un animal à l'autre, notamment en ce qui concerne les ondes V-VI et VII-VIII. Sur certains lapins, il a été possible de remarquer une petite atténuation de l'amplitude de l'onde VII-VIII. Plusieurs interprétations de ce phénomène sont discutées dans le paragraphe suivant.

Sur le plan cardio-vasculaire, on note une variation modérée du rythme cardiaque, qui demeure compris entre 210 et 240 pulsations/minute. Ces chiffres peuvent paraître élevés, mais ils représentent la valeur couramment rencontrée chez le lapin.

Remarque :

Lorsqu'il nous est arrivé parfois, au cours de nos expériences, d'avoir des réponses physiologiques inconstantes, c'est-à-dire caractérisées par une variation du temps de latence de la composante II supérieure à 0,6 msec ou bien par un tracé E.E.G. présentant des foyers irritatifs, l'animal n'a pas été utilisé.

2: Variations physiologiques de l'activité évoquée corticale.

La plupart des expérimentateurs ayant étudié les réponses évoquées corticales à des stimulations sensorielles ont signalé les difficultés rencontrées pour obtenir des

réponses constantes chez un même animal, la forme des différentes ondes pouvant varier parfois de manière considérable.
Il ressort des différentes études menées ces dernières années que ces fluctuations observées peuvent être rattachées à plusieurs facteurs : les variations de l'activité électrique corticale, l'influence d'une stimulation répétitive, ainsi que le rôle joué par les afférences somato-sensorielles.

a) Variations résultant du degré de l'activation électrique corticale :

Les résultats enregistrés à ce sujet sont très contradictoires d'un auteur à l'autre, d'une part en raison de conditions expérimentales différentes (stimulation photique ou stimulation électrique), d'autre part en raison du manque de précision concernant les parties de la réponse atteintes par le phénomène.

Si l'unanimité des expérimentateurs s'est faite sur les variations des temps de latence du P.E.V., qui sont augmentés pendant le sommeil et diminués au cours de l'état de veille, la description des variations d'amplitude donne lieu à des résultats opposés.

WINTERS (173) signale que la stimulation photique donne naissance à un P.E.V. dont l'amplitude est la plus petite durant le sommeil, qu'il soit rapide ou à ondes lentes, et la plus grande pendant l'éveil.

DUMONT (56) montre que, lors d'une variation de vigilance provoquée par une stimulation réticulaire ou une stimulation sensorielle prolongée, la facilitation est d'autant plus importante que, d'une part, le tracé cortical est désactivé au moment ou survient la stimulation et que, d'autre part, l'activation corticale produite est plus intense.

Cependant, ces mêmes auteurs précisent que leurs résultats s'opposent à ceux rapportés par la plupart des autres qui font état d'une inhibition des réponses corticales lors d'une intensification de la vigilance, cette opposition résultant des conditions expérimentales choisies (limitation au cas d'un changement minime de l'activation corticale). En effet, STEINBERG (152), DEMETRESCU (51) et ROSSI (135) constatent sur le chat, lors de la désynchronisation corticale, une diminution de l'amplitude du P.E.V. qui, selon BERGAMINI (7), porterait particulièrement sur sa partie précoce. Une étude détaillée, faite par MIMURA (118) sur les relations existant entre les potentiels évoqués dans le cortex visuel du lapin et les différentes phases d'activation du cerveau, rapporte ces mêmes faits concernant les variations du temps de latence de chaque composante du P.E.V. Il ne signale par contre que peu de relation systématique entre les stades E.E.G. et les amplitudes des différentes composantes du P.E.V., seule l'amplitude de l'onde initiale biphasique étant augmentée lorsque l'activité électrique E.E.G. tend vers une synchronisation. Ces mêmes faits sont retrouvés au niveau de l'excitabilité des neurones du cortex qui est plus élevée pendant le sommeil : PALESTINI (126).

Enfin, MOURET (122) rapporte que, au cours du sommeil paradoxal, on note l'apparition de potentiels spontanés de grande amplitude au niveau du cortex visuel, alors que les P.E.V. voient leur amplitude diminuer. CORDEAU (46) résume ces différentes observations en précisant que lors du passage spontané ou provoqué de l'état de sommeil lent à celui d'éveil, il se produit une facilitation de la transmission des messages sensoriels au niveau thalamique telle qu'en témoigne l'élévation d'amplitude de l'onde précoce enregistrée sur le cortex visuel. D'autre part ces changements du niveau de vigilance vers l'éveil s'accompagnent d'une diminution de la réponse corticale mise en évidence par les changements d'amplitude des autres composantes.

De ces propos se dégage très nettement le rôle joué par les structures sous corticales régulatrices du niveau de vigilance : BREMER (25), DUMONT (57), sur l'activité évoquée corticale, le cortex se trouvant libéré d'une influence inhibitrice exercée par la formation réticulaire au cours du sommeil : PALESTINI (126).

Pour notre part, nos conditions expérimentales ne nous ont pas permis d'observer spontanément ces phénomènes. En effet, la contention de l'animal vigil et le clic résultant de la décharge de la lampe à éclats nous ont empêché d'obtenir sur le tracé E.E.G. des ondes pouvant être rattachées à un état de sommeil. De plus, comme le souligne BREMER (25), l'état du lapin non anesthésie est caractérisé par une extrême sensibilité aux influx d'éveil qui le fait ressembler au chat amphétaminé. Seuls des animaux à électrodes implantées en situation libre, placés dans une enceinte insonorisée, font apparaître sur le tracé E.E.G. une alternance d'état de veille et de sommeil.

Cependant, afin de pouvoir faire ressortir le rôle joué par les structures assurant la régulation de la vigilance, nous avons eu recours à l'usage de substances pharmacologiques pour faire apparaître ces différents stades E.E.G. Ainsi, comme nous le verrons en détail dans le chapître consacré à l'étude pharmacologique, nous avons augmenté le degré de vigilance de notre préparation par l'administration d'amphétamine, une déafférentation de ces structures activatrices étant obtenue par l'emploi d'un barbiturique ou de chlorpromazine, permettant ainsi d'induire respectivement un tracé E.E.G. désynchronisé ou synchronisé.

b) Variations résultant d'une stimulation répétitive :

Des auteurs ont signalé sous certaines conditions expérimentales une diminution pouvant aller jusqu'à la dispari-

tion des potentiels évoqués lors des stimulations régulières, répétitives, portant sur une longue durée.

HERNANDEZ-PEON (79) observa le premier ce phénomène, lui donnant le nom d'habituation, et en attribua l'origine à la dépression du système réticulaire ascendant. Cette hypothèse fut reprise par CAVAGGIONI (37) qui montra que les réponses évoquées visuelles disparaissent d'abord au niveau du cortex et seulement ensuite dans le Corps Genouillé Latéral (C.G.L.), faisant ressortir très nettement l'origine corticale et non plus réticulaire du phénomène d'habituation. Une autre preuve fut apportée par MANCIA (115) qui constata que l'habituation s'observe sur la préparation "cerveau isolé", même si la majeure partie de la formation réticulaire a été déconnectée. D'autre part, la préparation "médio-pontine", caractérisée par la présence continue d'un tracé E.E.G. d'éveil, laisse très difficilement apparaître cette atténuation de l'amplitude des différentes composantes du P.E.V., ce qui amène MANCIA à penser que le système activateur réticulaire n'intervient pas dans ce phénomène, mais que, par contre, il joue un rôle important dans le mécanisme opposé de déshabituation.

Au cours de nos expériences, les activités évoquées, que nous avons enregistrées sur l'animal témoin, ne nous ont pas permis d'observer un phénomène aussi marqué. Nous avons noté des variations d'amplitude irrégulières des différentes composantes spécifiques de la réponse évoquée visuelle qui nous semblent difficilement rattachables aux phénomènes décrits par les autres expérimentateurs. Il nous faut cependant préciser à nouveau que, dans nos conditions expérimentales, nous n'avons jamais obtenu d'ondes de sommeil, ce qui irait dans le sens que l'habituation est liée à la présence d'un tracé synchronisé.

c) Variations résultant des influences somato-sensorielles :

De nombreux auteurs ont étudié les potentiels évoqués sur des préparations rendues immobiles par injection de substances curarisantes, qui ont la propriété d'interrompre la jonction neuro-musculaire sans porter atteinte au système nerveux central, permettant ainsi d'éliminer l'influence de toute composante d'origine somatique. Des réserves cependant peuvent être formulées concernant une telle préparation, certains auteurs ayant signalé que l'action paralysante périphérique bien connue entraîne une hyperexcitabilité de certains neurones médullaires : CARLSSON (36). De plus, l'animal devant être maintenu sous ventilation artificielle, la régulation de celle-ci est parfois délicate à réaliser, ce qui se traduit par des variations importantes dans les réponses évoquées selon que l'animal est hypo ou hyperventilé : WINTERS (173), BESSON (8), CONTAMIN (45).

Nous avons tenu à effectuer une expérience dans de telles conditions afin de pouvoir comparer les tracés obtenus avec ceux enregistrés sur l'animal vigil contendu (Figure n° 10). Après avoir procédé sous anesthésie locale à la trachéotomie du lapin et après l'avoir placé sous ventilation artificielle, on lui injecte une dose de 2 mg/Kg de FLAXEDIL. Aucun changement n'apparaît au niveau de l'E.R.G., dont la morphologie demeure très constante pendant toute la durée de l'expérimentation.

L'activité E.E.G. spontanée, enregistrée en dérivation occipitale, laisse apparaître des ondes thêta très régulières, de 6 à 8 cycles/seconde et d'amplitude modérée inférieure à 100 microvolts, persistant pendant toute la durée de l'expérience.

Le P.E.V. ne présente pas de différences notables avec celui enregistré avant l'injection de FLAXEDIL. Le temps de latence de la composante II reste très stable avec une valeur comprise entre 22,5 et 23,1 msec, celle du témoin, (avant FLAXEDIL), ayant varié de 22,2 à 22,8 msec. L'examen des amplitudes des diverses composantes fait ressortir une très grande stabilité de la réponse. D'autre part, on note, sur le tracé, une atténuation de l'activité de base de la réponse évoquée, faisant ainsi mieux ressortir les différentes ondes la constituant.

Sur le plan cardio-vasculaire, on constate une tachycardie pouvant aller jusqu'à 280 pulsations/minute.

A l'issue de cette expérience, nous pouvons dire que les influx d'origine somato-sensorielle peuvent être en partie responsables des fluctuations d'amplitude observées sur le P.E.V. d'un animal vigil, mais qu'ils n'en modifient pas la valeur du temps de latence de ses différentes composantes, (Figure nº 10 bis).

FLAXEDIL 2 mg/Kg

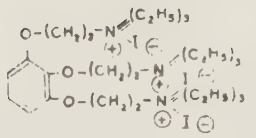
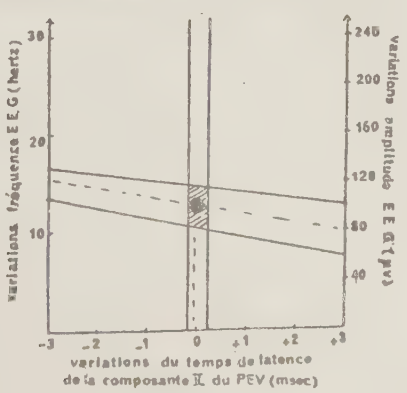


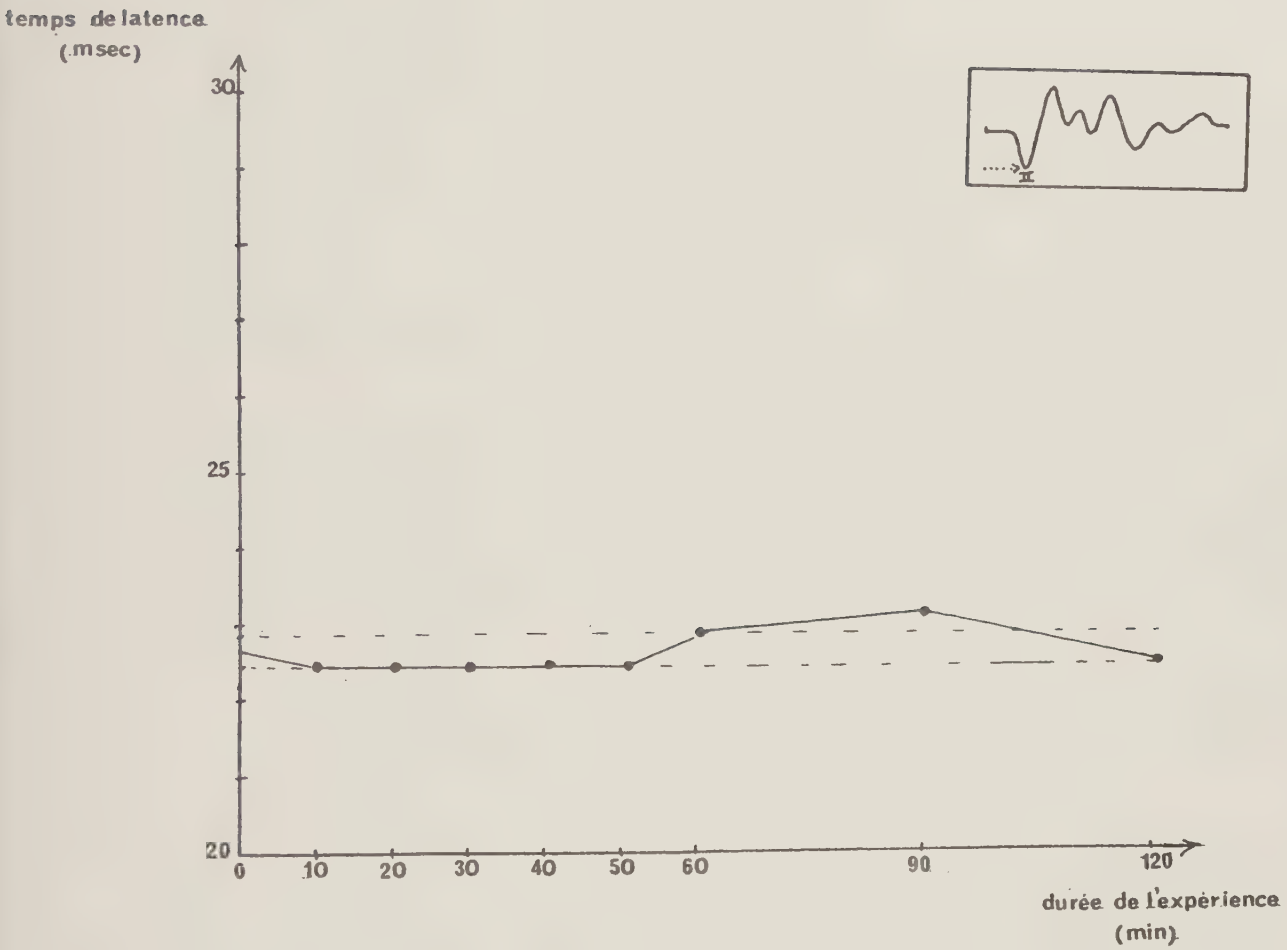
Figure n°10

Séquences experimentales	E.R.G	E . E . G	P.E.V
Avant injection	200msec I80µv	Isec 50µv	20msec I20µv
Aprés injection. 10 min			
20			
30			
40			
50			
60			
90			
120			



FLAXEDIL 2 mg/Kg

Figure n°10bis



Représentation graphique des variations du temps de latence de la composante II du P.E.V, pendant la durée de l'expérience. Les traits en pointillés représentent les variations physiologiques enregistrées sur l'animal témoin.

CHAPITRE 2

E T U D E P H A R M A C O L O G I Q U E

A: GENERALITES

Nous avons porté notre choix sur des substances pharmacologiques intervenant de manière directe ou indirecte sur les médiations chimiques qui contrôlent le fonctionnement cérébral et agissent de ce fait sur des structures assurant la régulation des niveaux de vigilance du cerveau.

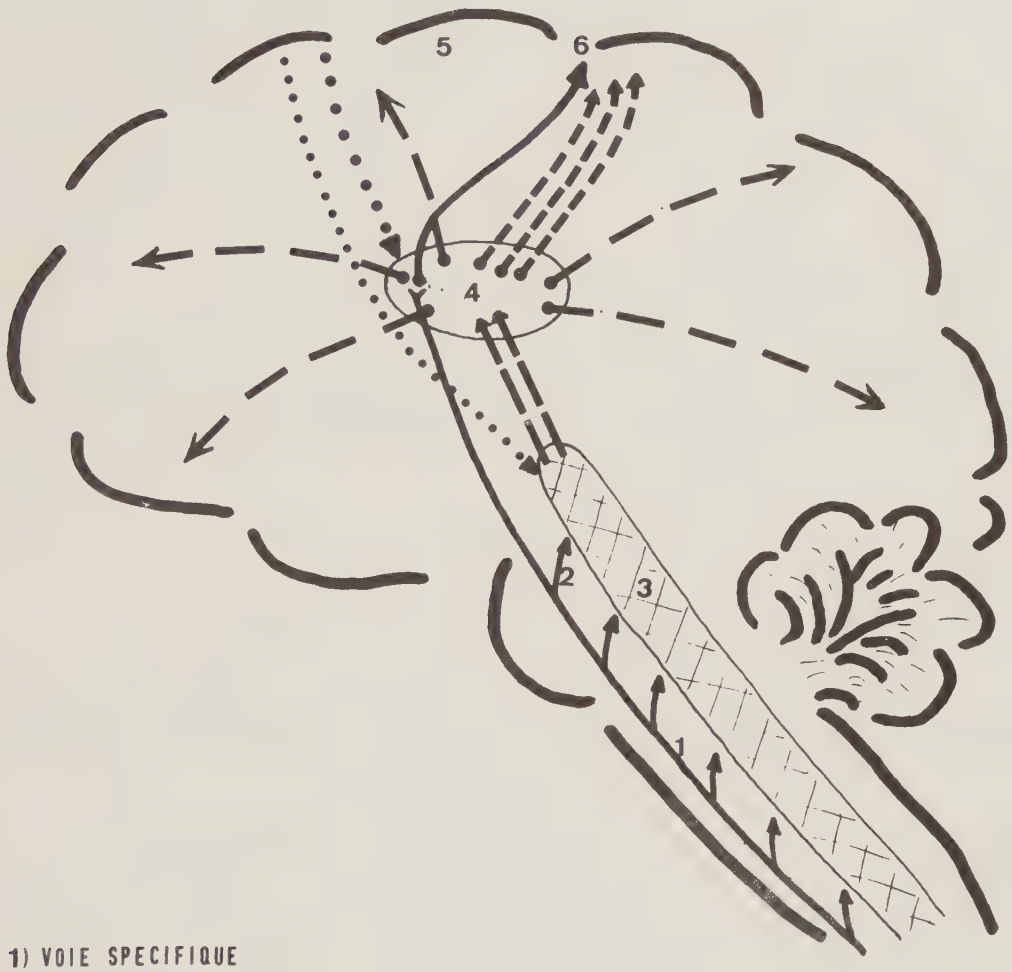
1: Structures intervenant dans le mécanisme de régulation centrale des niveaux de vigilance :

A l'exclusion de l'olfaction, les modalités sensorielles de l'organisme sont véhiculées par des systèmes thalamo-corticaux et se terminent dans les aires corticales dites de projection. Ce trajet représente ce que l'on appelle plus communément la voie spécifique. Mais, la mise en jeu de cette voie par un stimulus externe ne suffit pas à permettre l'intégration du message par le cortex qui devra, en même temps, subir une activation provenant de structures sous corticales représentées par les formations réticulaires nerveuses : la substance réticulée mésencéphalique et le système de projection thalamique non spécifique. Ce sont les travaux de BREMER (22) qui, par des sections étagées de l'encéphale de chat, ont montré le rôle important joué par la région bulbo-protubérantielle

dans la régulation de l'activité électrique corticale. MORUZZI et MAGOUN (121) ont complété cette étude en montrant qu'une stimulation de la substance réticulée mésencéphalique provoquait un tracé électro-corticographique d'éveil.

Lors d'une stimulation sensorielle, le message emprunte la voie spécifique qui va se projeter dans une aire corticale déterminée. Mais, au niveau du mésencéphale, cette voie va détacher des collatérales en direction de la Formation Reticulée (F.R.). A travers cette substance polysynaptique, le message va perdre sa spécificité et n'exercera plus qu'un rôle activateur de cette formation. De là, des fibres réticulo-corticales vont transmettre l'activité électrique à l'ensemble du cortex : c'est la réaction d'éveil cortical, caractéristique de l'activation de la formation réticulée. De plus, cette substance est en relation directe avec des structures nerveuses plus haut situées, représentées par les noyaux thalamiques non spécifiques. Ces derniers, que l'on englobe sous le nom de Système Thalamique Diffus (S.T.D.) vont permettre de moduler les influx réticulaires (aussi bien dans le sens d'une facilitation que d'une inhibition), qui vont modifier au niveau du cortex la première activation corticale réticulaire en la localisant sur l'aire sensorielle correspondante. Seule l'action focalisatrice exercée par le S.T.D., précédée de l'éveil généralisé du cortex par la F.R., permet l'analyse et l'intégration du message sensoriel. Ces structures sont-elles mêmes contrôlées en permanence par des fibres cortico-réticulaires et cortico-thalamiques (Figure N° 11). Il convient de mentionner également les structures rhinencéphaliques dont nous dirons seulement qu'elles sont responsables de la vigilance affective.

Il est maintenant acquis que ces différents systèmes hiérarchiques, fonctionnant à la fois de façon indépendante et de façon synergique, sont étroitement dépendants de médiations chimiques à spécificité relative. Deux groupes sont à considérer dans cette médiation neurochimique : celui des mono-amines et celui des cholinergiques.



1) VOIE SPECIFIQUE
2) COLLATERALE
3) FORMATION RETICULAIRE
4) THALAMUS
5) CORTEX
6) AIRE CORTICALE SENSORIELLE

voies de la vigilance généralisée
" " " " focalisée
" centripètes inhibitrices
excitatrices

Figure n° 11 :

MECANISMES REGULATEURS DE LA VIGILANCE

(D'APRES SOULAIRAC)

a) Rôle des mono-amines :

Des études histochimiques ont permis de mettre en évidence des neurones adrénergiques dans tout le névraxe, principalement au niveau du tronc cérébral et de l'hypothalamus. Sur le plan biochimique, l'injection intra-carotidienne de Nor-Adrénaline provoque un éveil comportemental et une activation électrocorticale ne se manifestant plus sur la préparation "cerveau isolé".

Des structures tryptaminergiques ont été décelées sur la ligne médiane du tronc cérébral "le système du Raphé", topographiquement distinct des aires Nor-Adrénaliniques. Des lésions de ce système entraînent des phases prolongées de vigilance chez le chat.

b) Rôle des mécanismes cholinergiques :

SOULAIRAC (148) a isolé un système étendu de fibres cholinergiques ascendantes dans les noyaux réticulaires du thalamus à l'exclusion des noyaux thalamiques spécifiques.

D'autre part, l'injection intra-carotidienne d'Acétylcholine induit une activation désynchronisée du cortex, que l'on observe également sur la préparation "cerveau isolé", démontrant ainsi une action corticale assez directe. Enfin, il nous faut mentionner en plus de ces deux régulations des études récentes et fragmentaires faisant intervenir certains acides aminés (acide glutamique) et l'Acide Gamma-Amino-Butyrique dans les réponses de vigilance. Comme le rapporte SOULAIRAC (148), on peut dire que le système réticulaire du tronc cérébral est maintenant reconnu pour sa réceptivité préférentielle aux stimulations adrénergiques tandis que le système réticulaire thalamique possède une spécificité biochimique nettement différente, la médiation étant préférentiellement cholinergique. La Sérotonine, dont le rôle est encore mal défini, agirait comme substance modulatrice ce qui lui permettrait, selon les

besoins physiologiques et selon les structures intéressées d'exercer un rôle de facilitation ou d'inhibition.

2 Mode d'action centrale des substances étudiées :

a) Anesthésiques :

- PENTHIOBARBITAL ou PENTOTHAL

Dans le cadre de notre étude pharmacologique, nous nous sommes tout d'abord proposé d'isoler dans la réponse corticale, la partie résultant de la mise en jeu de la voie spécifique en déprimant, par un anesthésique, les structures sous corticales activatrices du niveau de vigilance.

Le mode d'action principal des barbituriques consiste en une dépression du système réticulaire activateur, préférentiellement au niveau des circuits polysynaptiques, mais n'affectant pas le cheminement des messages sensoriels le long des grands voies de projection de la sensibilité : FRENCH (63). Cette dépression serait dûe d'une part à une inhibition des phosphorylations oxydatives du cerveau, EILER (58), d'autre part à une inhibition de la synthèse d'Acétylcholine, QUASTEL (131), donc de l'activité neuronale. On assiste parallèlement à une diminution de la consommation d'oxygène par la cellule. A faibles doses, les barbituriques dépriment la portion bulbaire de la substance réticulaire en supprimant l'inhibition qu'elle exerce sur la formation réticulée mésencéphalique et provoquant ainsi l'apparition sur l'E.E.G. d'ondes amples, très rapides. A très fortes doses, la dépression des structures thalamiques non spécifiques provoque l'anesthésie profonde.

b) Substances Adrénergiques :

- ADRENALINE - NOR-ADRENALINE

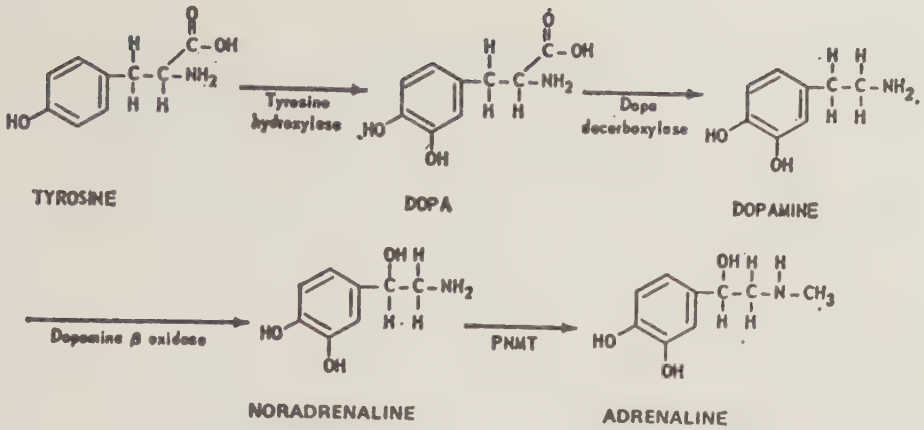
Avec l'étude des médiateurs chimiques du système nerveux central, s'est posé jusqu'à ces dernières années le problème très contreversé de leur passage à travers la barrière hémato-encéphalique. Après injection intra-veineuse d'Adrénaline, BONVALLET (13) observait des modifications de l'activité électrique du cerveau différentes de celles obtenues par stimulation de la formation réticulée chez le chat. Cependant, cet effet ne se manifestait pas instantanément après l'injection. Des précisions furent apportées en 1959 par WEIL-MALHERBE (169) qui démontre que, bien que l'Adrénaline ne franchisse pas la barrière hémato-encéphalique, elle pénètre au niveau de l'hypothalamus en très faible quantité (0,2 %), ce qui expliquerait son action sur l'E.E.G. Cette théorie a été reprise tout récemment par CONSTANTINIDIS (144), qui conclue qu'il existe bien pour les mono-amines une barrière hémato-encéphalique de nature physique.

L'étude de la biosynthèse et du métabolisme de l'Adrénaline a fait l'objet de nombreux travaux : AXELROD (6), SPECTOR (149), VON EULER (168), qui se trouvent résumés dans le tableau de la figure N° 12.

Les travaux de VOGT (167) et WOLLEMAN (174), faisant intervenir des techniques d'histofluorescence, ont montré que la Nor-Adrénaline se trouvait principalement localisée au niveau de l'hypothalamus et du tronc cérébral, l'Adrénaline étant surtout présente dans les noyaux gris centraux. En fait, au niveau du système nerveux central, CARLSSON (35) ne signale que de minimes quantités d'Adrénaline.

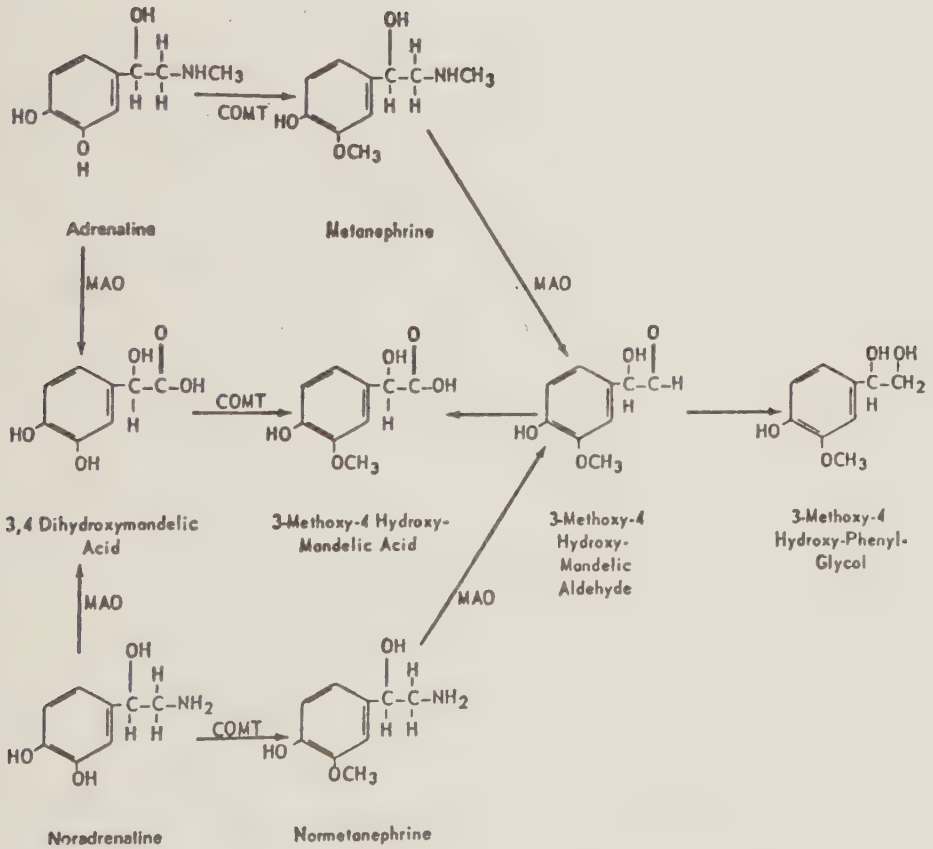
Ces faits étant connus, de nombreux auteurs ont cherché à exploiter les modalités de libération de la Nor-Adrénaline au niveau des terminaisons neuroniques. Il semble désormais admis, selon HILLARP (84), qu'il existe deux lieux de stockage de Nor-Adrénaline intra-cellulaire :

BIOSYNTHESE



PNMT : phenylethanolamine-*N*-methyl-transferase.

METABOLISME



MAO : monoamine oxidase.

COMT : catechol-*O*-methyl- transferase;

Figure n°12 : Biosynthése et métabolisme de l'ADRENALINE

d'apres AXELROD (6)

- l'un, "stock de réserve", représentant la majeure partie des catécholamines intra-cellulaires contenues dans des vésicules les protégeant contre l'action de l'enzyme chargé de les cataboliser, la Mono-Amine-Oxydase (M.A.O.), et de plus sensible à l'action de la Réserpine.

- L'autre, "stock mobile", constitué par les catécholamines terminales pré-synaptiques à fonction extra-cellulaire, secrétées soit au niveau de la synapse comme neurotransmetteur, soit comme hormone dans le courant sanguin, qui seront préférentiellement catabolisées par la Carboxy-O-Methyl Transférase (C.O.M.T.) et sur lesquelles la Réserpine demeure sans effet.

Pour expliquer le mécanisme de libération de la Nor-Adrénaline, lors de l'arrivée de l'influx nerveux, BURN (31-32) envisage, au niveau périphérique, l'intervention d'un mécanisme cholinergique, hypothèse confirmée par ailleurs au niveau central par KARCZMAR (99). L'influx libererait, dans un premier temps, de l'Acetylcholine à partir de granules de stockage propres qui iraient perméabiliser la paroi neuronale au calcium extra-cellulaire. Ce dernier, pénétrant dans la terminaison nerveuse, permettrait la mobilisation de la Nor-Adrénaline et engendrerait la libération de cette dernière (phénomène du "release") au niveau de la synapse (Figure N° 13). La Nor-Adrénaline libérée va stimuler le ou les récepteurs adrénergiques α et β , engendrant des effets de type sympathique. Nous envisagerons ce mécanisme dans un autre chapitre. La majeure partie du médiateur (90 % environ) va être alors recaptée (phénomène du "Re-uptake") par la terminaison sympathique et venir se fixer au niveau des granules de stockage tandis que les 10 % restant sont catabolisés par la C.O.M.T.

Nous verrons, par la suite, que la plupart des substances agissant sur le système nerveux central interviennent en modifiant les mécanismes qui règlent le métabolisme de la Nor-Adrénaline au niveau de la synapse.

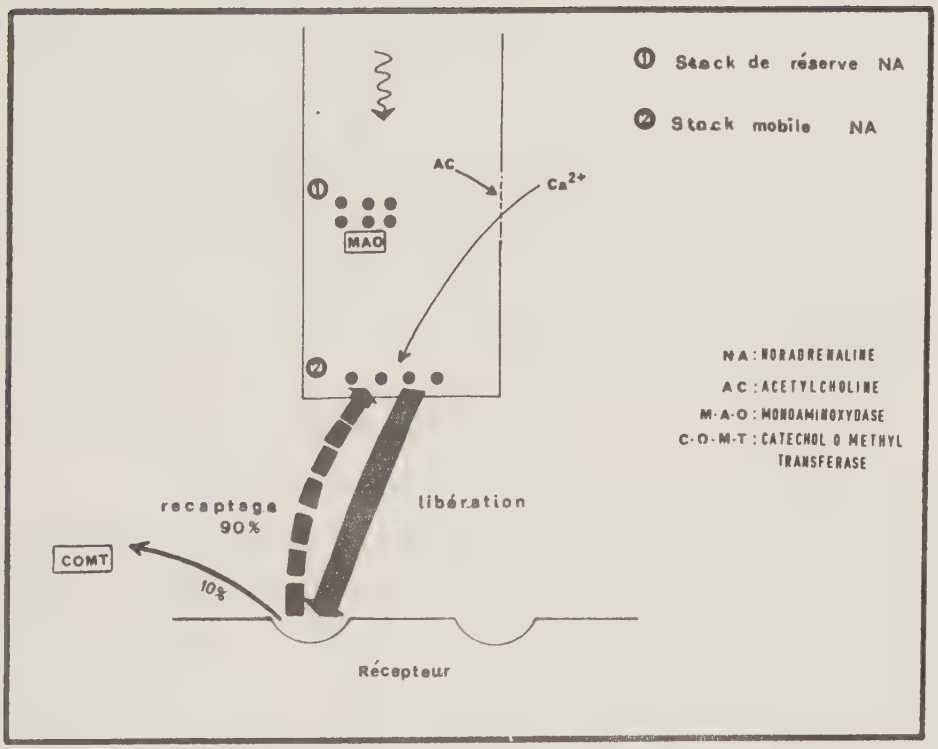


Figure nº 13 : Modalités de la libération de la Nor-Adrénaline au niveau des terminaisons sympathiques.

- D.O.P.A.

La D.O.P.A., intermédiaire dans la biosynthèse de la Nor-Adrénaline, va présenter un comportement différent vis-à-vis de la barrière hémato-encéphalique. A la différence de l'Adrénaline, la D.O.P.A. penètre dans l'endothélium du capillaire sanguin et là, sous l'influence de la D.O.P.A. décarboxylase, est transformée en Adrénaline qui ne passe pas dans le parenchyme cérébral, mais est catabolisée par la M.A.O. CONSTANTINIDIS (43) parle, dans ce cas, de barrière hémato-encéphalique de nature enzymatique, liée à la présence d'une décarboxylase. Cependant, cette barrière enzymatique permet le passage dans l'encéphale d'une faible part (1 à 3 %) de la D.O.P.A., administrée par voie générale, ce qui explique les doses très importantes administrées et certaines tentatives d'association de la D.O.P.A. avec un inhibiteur de la Décarboxylase : GAILLARD (66).

L'administration de D.O.P.A. entraîne donc un excès de synthèse d'Adrénaline, mais, comme l'hydroxylation de cette dernière représente une étape limitante du métabolisme des catécholamines, l'augmentation de Nor-Adrénaline n'est pas proportionnelle : TISSOT (160). La D.O.P.A. est métabolisée très peu de temps après son administration, que celle-ci soit intra-veineuse ou orale : PEASTON (127).

- AMPHETAMINE

Les premiers travaux concernant l'action centrale de l'Amphétamine furent réalisés par HIEBEL (83), qui montra que cette substance agit directement au niveau du système réticulaire du tronc cérébral, dont elle augmente l'activité spontanée, et par l'intermédiaire de ce système provoque une intensification de très longue durée de l'activité électrique corticale. En-effet, la désynchronisation électroencéphalographique observée sur la préparation "encéphale isolé" disparaît

sur l'animal "cerveau isolé". Il suffit de laisser une partie très réduite du système réticulaire mésencéphalique en relation avec le cortex pour que persistent les effets stimulants. De plus, l'amphétamine potentialise la durée de la réaction d'arrêt provoquée par l'excitation de la formation réticulée mésencéphalique.

Les analogies des effets observés sous Amphétamine et sous D.O.P.A. ont amené certains auteurs à admettre que l'action stimulante de l'Amphétamine était due à une libération de Nor-Adrénaline. En-effet, l'inhibition de la synthèse des catécholamines par l'α methyl-p-tyrosine (inhibiteur de la tyrosine hydroxylase) abolit les effets centraux de l'Amphétamine SCHMITT (139). Des expériences plus récentes ont montré que l'Amphétamine inhibait le recaptage de la Nor-Adrénaline au niveau pré-synaptique, CARLSSON (35), la Nor-Adrénaline libérée demeurant ainsi physiologiquement active plus longtemps, GLOWINSKI (71), puisque la totalité de son catabolisme s'effectue par l'intermédiaire de la C.O.M.T.

- CHLORPROMAZINE

En 1954, HIEBEL et coll. (82) ont précisé les modalités d'action de la Chlorpromazine sur le système nerveux central. De leurs travaux, il ressort que cette substance déprime les réponses de la formation réticulaire aux incitations sensorielles et nociceptives. Cette dépression traduit une diminution de l'excitabilité de la masse réticulée puisque le seuil de l'excitation électrique de ce système est très augmenté. De plus, elle supprime les effets activateurs normalement exercés sur cette formation par l'Adrénaline circulante.

BRADLEY (16) a pu montrer que la suppression des réponses d'éveil E.E.G. aux stimuli afférents, observée après administration de chlorpromazine, résultait d'un blocage des synapses entre les collatérales du système lemniscal afférent et le système réticulaire.

L'action tranquilisante de la Chlorpromazine peut être interprétée par son effet filtrant des afférences sensorielles, réduisant la transmission excessive d'informations sensorielles non spécifiques sans modifier le message spécifique KILLAM (101). On peut dire que la Chlorpromazine simule l'habituation en abaissant rapidement le seuil de toutes les stimulations sensorielles jusqu'à un niveau qui n'entraîne plus de réponse : Rapport O.M.S. (132).

Sur le plan métabolique, il semble que l'action des phénothiazines se traduise par une diminution d'utilisation de l'A.T.P. par les cellules, compensée par une diminution de la synthèse. Contrairement à ce que l'on observe avec les barbituriques, il n'y a pas diminution de la consommation d'oxygène du cerveau.

Les faits qui précèdent sont confirmés par l'expérimentation biochimique, la Chlorpromazine élevant la concentration pré-synaptique de la Nor-Adrénaline. AXELROD (5) constate une baisse de la teneur tissulaire en médiateur tandis que s'élève celle du plasma. Cet effet serait du, selon PLESTSCHER (129), au blocage du recaptage de la Nor-Adrénaline. A ces observations vient s'ajouter le fait que la Chlorpromazine modifie les effets des catécholamines libérées en exerçant une action inhibitrice sur les récepteurs α adrénergiques. Il en résulte un accroissement de la quantité de médiateur mis à la disposition du récepteur, mais inefficace.

- SUBSTANCES AGISSANT SUR LES RECEPTEURS α ET β :

Ces substances, dont l'action sur le système nerveux autonome est bien définie, notamment sur le système cardio-vasculaire, domaine dans lequel elles ont eu de nombreuses applications thérapeutiques, ont par contre soulevé des interprétations contradictoires au sujet de leur action au niveau du système nerveux central. L'interprétation de leurs effets

centraux en est toujours restée au stade des hypothèses de travail, mais, de plus en plus, certains auteurs, par leurs différents travaux, semblent confirmer cette action : SCHMITT (138), VAN ZWIETEN (166). Aussi, ne disposant que de peu d'informations à ce sujet, nous avons regroupé en un seul chapitre les quelques données en notre possession. Cependant, la notion de récepteurs α et β étant unanimement reconnue, nous avons pensé nécessaire d'en rappeler le principe.

La notion de récepteur envisagée pour le système Adrénergique par DALE fut reprise et complétée en 1948 par AHLQUIST (2). Cet auteur, étudiant l'action sympatholytique des alcaloïdes de l'ergot de seigle, fait ressortir la dualité de la réponse des récepteurs des catécholamines, structures hypothétiques siégeant au niveau de l'effecteur cellulaire par lesquelles les catécholamines agissent pour provoquer une réponse caractéristique de l'effecteur. Les faits constatés par AHLQUIST amènent à distinguer :

- D'une part, la dualité des effets de l'excitation sympathique, effets excitants, effets inhibiteurs.

- D'autre part, la pluralité des effets pharmacologiques produits par un certain nombre de substances pharmacomimétiques sur les différents organes innervés par le sympathique. C'est ainsi que la Nor-Adrénaline provoque une vaso-constriction périphérique avec élévation de la tension artérielle alors que une autre amine, l'Isoprénaline, entraîne une vasodilatation des artérioles musculaires avec baisse modérée de la pression sanguine. Pour AHLQUIST, le récepteur α est associé à la plupart des fonctions excitatrices (Vasoconstriction. mydriase), le récepteur β étant associé aux effets inhibiteurs (vasodilatation). Mais, comme le souligne SOULAIRAC (146) dans son analyse sur les récepteurs adrénergiques, on peut les classer simplement comme excitateurs ou inhibiteurs puisque chaque type de récepteur peut avoir l'une ou l'autre action selon ce qui agit sur lui. D'autre part, l'action centrale ou périphérique de certaines substances pourra manifester des

effets concommitants sur les deux récepteurs avec cependant une action dominante sur l'un d'eux. Actuellement, l'idée d'un double système de récepteurs antagonistes est bien démontrée, par contre l'incertitude demeure toujours sur la nature de ce récepteur. Les méthodes de microscopie électronique n'ont pas permis d'individualiser de structures histologiques particulières correspondant aux récepteurs sympathiques. D'après HUGUES (91), ils siègeraient dans la membrane cellulaire et dans le cytoplasme. En fait, la notion de récepteur doit être envisagée à l'échelon moléculaire. Il serait une structure moléculaire spécifique qui aurait la propriété de réagir avec les médiateurs adrénergiques pour donner une réponse caractéristique de la cellule. Mais, on ignore tout des liaisons unissant substance médiatrice et récepteur.

• Stimulants les récepteurs α :

- NOR-ADRENALINE

Nous avons étudié précédemment l'action centrale de ce composé.

• Stimulants les récepteurs β :

- ISOPRENALINE

Elle représente le type de sybstance dont les effets stimulants s'exercent préférentiellement au niveau des récepteurs β. Son action au niveau du S.N.C. est très mal connue.

• Inhibiteurs des récepteurs α :

- DIHYDROERGOTAMINE (D.H.E.)

VON EULER (168) a montré son action inhibitrice vis-à-vis du phénomène de recaptage aboutissant à une élévation, mais inefficace de la quantité de médiateur à la disposition du récepteur. D'autres auteurs pensent que ce composé franchit assez difficilement la barrière hémato-encéphalique, ce qui

nécessite, de ce fait, d'employer des doses assez élevées.

• Inhibiteurs des récepteurs β :

- PINDOLOL (VISKEN)

Nous avons choisi une substance récemment synthétisée, dont toute l'étude pharmacologique a été axée sur le Système Nerveux Autonome, nous privant ainsi de la comparaison avec ce que nous avons observé dans nos expériences.

c) Substances cholinergiques :

- ESERINE

L'Acétylcholine, comme tous les autres médiateurs, ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique. Pour en étudier les effets, nous avons du utiliser un composé capable de franchir cette barrière, intervenant au niveau du catabolisme du médiateur, en augmentant de manière indirecte sa concentration. L'Esérine offre la propriété d'inhiber par un effet réversible l'enzyme (Acétylcholinestérase) chargée de dégrader en l'hydrolysant l'Acétylcholine, induisant ainsi une accumulation de ce médiateur au niveau synaptique. Comme le souligne SOULAIRAC (145), l'Acétylcholine est incontestablement un facteur important de l'activité neuronique. Elle se trouve dans le tissu nerveux presqu'entièrement sous une forme combinée à des protéines ou à des lipides, inactive au point de vue biologique. Sous l'effet d'une stimulation appropriée, cette forme de réserve libère de l'Acétylcholine libre, biologiquement active, assurant ainsi la transmission de l'influx au niveau de la synapse. Cette Acétylcholine libre n'a qu'une existence très brève et se trouve détruite, son action terminée, par l'intermédiaire de la cholinestérase.

Depuis de nombreuses années (1933), CHANG (39) révèle la présence d'Acétylcholine au niveau du système nerveux central. Selon cet auteur, ce sont les noyaux gris centraux qui semblent être les plus riches en ce médiateur, puis, dans une proportion dégressive, le thalamus et la substance grise du cortex cérébral (cortex moteur des cellules pyramidales). La localisation de l'Acétylcholinestérase n'est pas la même que celle de l'Acétylcholine. Selon BURGEN (30), après les noyaux gris, c'est le cortex cérébelleux qui contient le plus d'Acétylcholinestérase. LAGET (105), dans un article de synthèse sur les intermédiaires synaptiques, rapporte que les techniques de centrifugation différentielle révèlent la présence d'Acétylcholine dans les fractions microsomiales contenant les vésicules synaptiques, tandis que la cholinacetylase et la cholinestérase sont identifiées dans des fractions cytoplasmiques et microsomiales distinctes des précédentes, éventuellement non présynaptiques. KOELLE (103) attribue à l'Acétylcholine un double rôle neuro-humoral selon que cette substance libère au point de son action un autre médiateur (comme nous l'avons déjà envisagé pour la transmission adrénergique) ou bien qu'elle détermine la libération d'autres quantités d'Acétylcholine. Le rôle de l'Acétylcholine dans le système nerveux central est bien mis en évidence par les modifications de la teneur en médiateur dans les différents états fonctionnels du cerveau. CELESIA (38) a mis en évidence une libération d'Acétylcholine par le cortex cérébral, dépendant de l'état de vigilance de celui-ci, une teneur plus élevée étant observée au cours de la veille, plus faible pendant le sommeil. Inversement, des crises comitiales, déclenchées par le Cardiazol, accroîtraient nettement cette production selon FELDBERG (60).

- ATROPINE

Les différentes études faites avec cette substance en font un antagoniste de l'Acétylcholine.

Sur un plan comportemental GIARMAN (70) a montré que les composés cholinolytiques ne provoquaient aucun changement important, mais, occasionnellement, peut se manifester une alternance d'excitation et de dépression. WICKLER (172) note avec l'Atropine un comportement d'alerte en présence d'un tracé E.E.G. de sommeil. Selon LOEB (108) et LONGO (112), le site d'action de l'Atropine se trouve dans la région supra-thalamique. Plus récemment SPEHLMANN (150) a signalé que l'Atropine décroit le nombre de décharges neuronales, se formant en réponse à la stimulation de la formation réticulaire mésencéphalique, sans nécessairement affecter ni la décharge spontanée, ni les réponses à d'autres stimulations. Pour reprendre les conclusions de RINALDI (134), l'effet de l'Atropine sur le cortex peut être défini comme une facilitation de la synchronisation de l'activité spontanée sans blocage des influences réticulo-corticales désynchronisantes.

Sur un plan biochimique, l'administration de 5 mg/Kg d'Atropine diminue la concentration en Acétylcholine totale du cerveau. Mais, si on augmente la dose, il n'en résulte aucune diminution progressive de l'Acétylcholine dans le cerveau : HOLMSTEDT (89).

d) Substances tryptaminergiques :

- 5 HYDROXY-TRYPTOPHANE (5 H.T.P.)

Afin d'étudier l'influence de la sérotonine sur nos réponses et toujours en raison du problème de la barrière hémato-encéphalique de nature physique qui se manifeste pour cette substance, nous avons dû utiliser son précurseur, le 5 H.T.P., pour lequel, comme pour la D.O.P.A., existe une barrière de nature enzymatique. Cependant, à doses suffisamment

élevées, ce composant peut exercer son action centrale. D'après les travaux de UDENFRIEND (163) et de FERNSTROM (61), le taux de sérotonine augmente 10 à 60 minutes après l'injection de 5 H.T.P. Cependant, à très hautes doses, le 5 H.T.P., en plus de la Sérotonine, peut synthétiser de la Tryptamine, dont l'action est différente de la Sérotonine. La Sérotonine est synthétisée à partir d'un acide aminé, le Tryptophane, et se trouve catabolisée presque exclusivement sous l'influence de la M.A.O. (Figure N°14).

De découverte relativement récente (1948), on lui accorde un intérêt physiologique comparable à celui des catécholamines dans le groupe des amines biogènes.

D'après WOLLEMANN (174), la plus grande quantité de Sérotonine se trouve dans l'hypothalamus puis, en proportion décroissante, dans le noyau caudé, le mésencéphale, le thalamus, le cortex. Le système limbique et l'épiphyse se signalent aussi par une teneur élevée. L'analyse de GAJDOS (67) fait ressortir que la localisation mésencéphalique, dans une partie médiane de la tige cérébrale (système du RAPHÉ), est très nettement différente de celle plus latérale des cellules nerveuses renfermant la Nor-Adrénaline. La localisation intra-cellulaire de la Sérotonine ressemble à celle de l'Acétylcholine, se situant, pour la majeure partie, dans les terminaisons nerveuses.

Le rôle de la Sérotonine au niveau du système nerveux central, bien que reconnu, n'en demeure pas moins très mal précisé. La Sérotonine exerce des actions à la fois inhibitrices et facilitatrices sur les cellules du néocortex cérébral, de l'hypothalamus, du bulbe rachidien. L'inhibition l'emporte très largement dans le cas des neurones des corps genouillés latéraux : LAGET (105).

Son intervention dans la régulation du sommeil a été étudiée par JOUVET (95). Une dose de 30 à 50 mg/Kg de

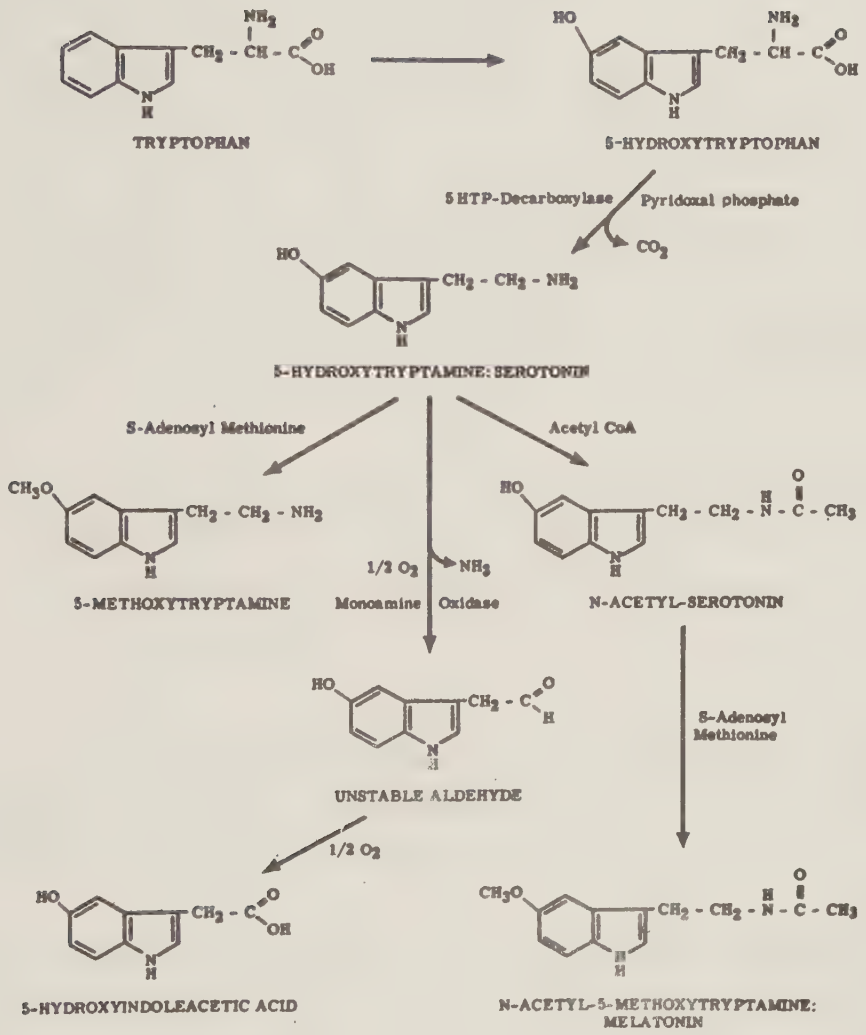


Figure n°14 : Biosynthése et metabolisme de la SEROTONINE.

d'aprés APRISON (3)

5 H.T.P. induit un sommeil lent, avec disparition du sommeil paradoxal. Il semblerait qu'elle soit indispensable à la genèse du sommeil lent. De nouvelles fonctions physiologiques lui sont attribuées, mais aucune définitivement prouvée. Certains faits, comme sa localisation dans les terminaisons synaptiques des neurones, sa libération lors de l'excitation électrique, la font considérer comme un transmetteur humoral et, selon SOULAIRAC (147), il semble actuellement plus sage de considérer la Sérotonine, non comme un médiateur chimique vrai, mais comme une substance modulatrice, ce qui lui permet selon les besoins physiologiques et aussi selon les structures intéressées d'exercer un rôle de facilitation et d'inhibition.

e) Substances exerçant des effets stimulants centraux :

- CAFEINE

Nos connaissances sur les modalités d'action de la caféine au niveau du système nerveux central résultent essentiellement d'observations électrophysiologiques.

Son action sur l'activité électrique du cerveau se traduit par une désynchronisation généralisée du tracé. JOUVET (94) a pu montrer que cette activité rapide et bas voltée s'observait également sur les préparations "encéphale isolé" et "cerveau isolé". De plus, sur les préparations déconnectées des formations sous corticales, la caféine déclenche une activité critique épileptique, cette action nécessitant des doses moindres que pour les préparations entières. Ces différentes expériences incitent à penser que le lieu d'action de cette substance n'est pas situé à l'étage mésencéphalique, mais au niveau cortical. Il n'y a aucune évidence pour un site réticulaire. L'action élective centrale de la caféine s'exerce sur le cortex.

- COCAINE

Connue principalement pour ses propriétés anesthésiques locales, la Cocaïne s'est révélée avoir des propriétés stimulantes du système nerveux central.

Par des expériences sur le chat, AXELROD (5) mit en évidence, après un traitement par la Cocaïne, une diminution de la concentration tissulaire en Nor-Adrénaline, tandis que s'élevait la concentration plasmatique. Tout laissait à penser que cette substance inhibait le recaptage de la Nor-Adrénaline, comme l'ont montré HILLARP (85) et WHITBY (171). Ce fut d'ailleurs la première substance reconnue pour exercer cet effet d'inhibition. La même quantité de Nor-Adrénaline est libérée, mais un plus grand pourcentage de molécules reste fonctionnel. En fait, le lieu d'action de cette substance au niveau du système nerveux central demeure encore imprécis.

B) RESULTATS EXPERIMENTAUX

Avant d'entreprendre l'étude pharmacologique proprement dite, il nous fallait nous assurer de deux points essentiels :

- Déterminer la durée d'action du mydriatique sur le diamètre pupillaire.

L'oeil de l'animal ayant été au préalable photographié, deux gouttes d'un collyre mydriatique, dérivé de l'Atropine, (MYDRIATICUM), sont déposées sur la cornée. Un examen photographique est ensuite pratiqué aux temps 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 minutes. La figure N° 15 représente les variations du diamètre pupillaire en fonction du temps. On constate que l'ouverture de la pupille est maximale moins de quinze minutes après application du mydriatique et que l'effet se prolonge de manière constante pendant toute la durée de notre expérience.

- S'assurer que l'action de la substance injectée sur le système nerveux autonome et plus particulièrement sur le système cardiovasculaire ne peut être rendue responsable des modifications observées dans les réponses.

Pour vérifier ce point, nous avons administré à la préparation des substances modifiant la tension artérielle, dont on avait au préalable déterminé la dose efficace et la durée d'action sur un autre animal préparé dans ce but.

a) Effet d'un hypertenseur sur le P.E.V. :

Nous avons pris comme substance de référence la Nor-Adrénaline. La dose de 30 μg/Kg nous a permis d'obtenir

une hypertension de 190 mm Hg, se prolongeant pendant 4 minutes après le début de l'injection. Le P.E.V, enregistré durant une période de 20 minutes n'a pas révélé de variations significatives sur le temps de latence de la composante II (Figure N° 16).

b) Effet d'un hypotenseur sur le P.E.V. :

Nous avons porté notre choix sur une substance appartenant au groupe des ganglioplégiques : le Penthonium dont on a pu déterminer qu'une dose de 5 mg/Kg provoquait une hypotension de 65 mm Hg. Aucun changement notable n'est apparu sur le tracé du P.E.V. au cours de cette expérience (Figure N° 17). Toujours dans le même but, nous avons administré une substance sympatholytique, la Guanethidine (2 mg/Kg) reconnue pour son action spécifique sur le système nerveux autonome puisqu'elle ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique. La réponse corticale visuelle n'a subit aucune modification durant la phase hypotensive induite par ce composé (Figure N° 18).

Aucune variation significative dans le temps de latence des différentes composantes du P.E.V. ayant pu être décelée au cours de ces expériences, nous pouvons dire que les variations tensionnelles de l'animal, qu'elles soient d'origine physiologique ou pharmacologique, n'ont aucune influence sur la réponse corticale visuelle. Ces faits viennent compléter des expériences réalisées sur le chat par BESSON qui a pu montrer qu'un ganglioplégique n'avait pas d'action propre sur les activités évoquées tant que la pression artérielle se maintenait à une valeur supérieure à 60 mm Hg.

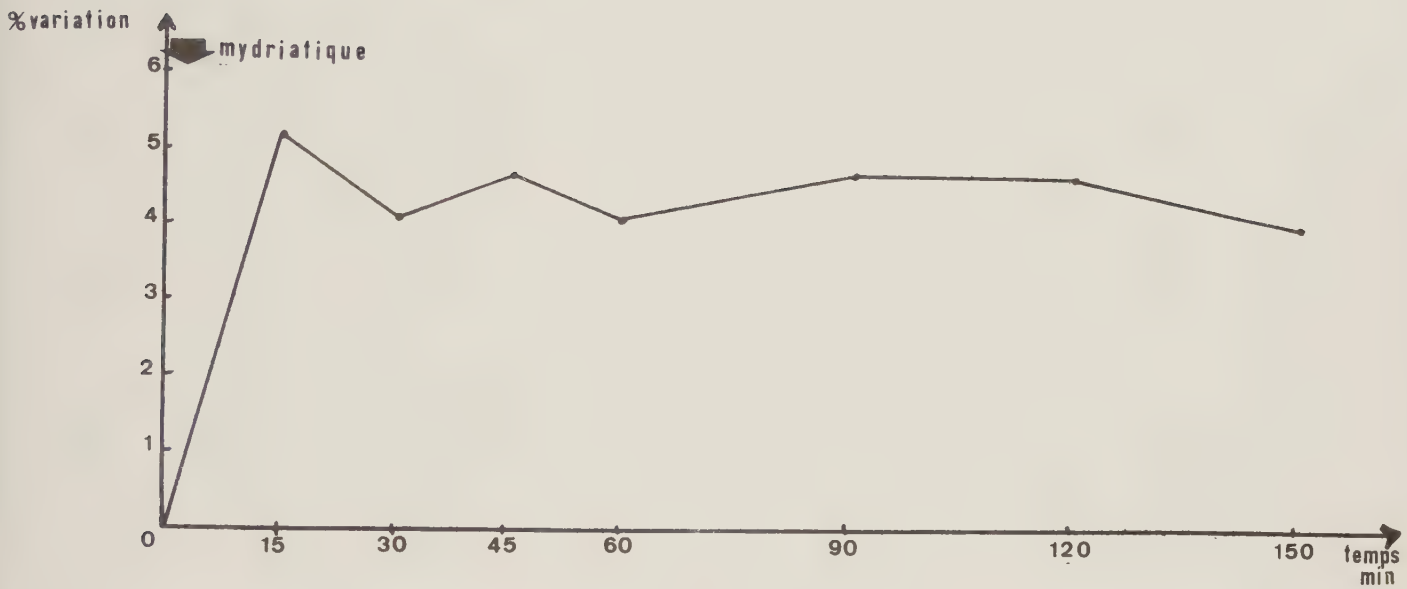


Figure n° 16 :

Variation du diamètre pupillaire de l'animal après application locale d'un mydriatique .

NORADRENALINE 30 µg/Kg

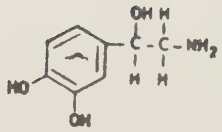
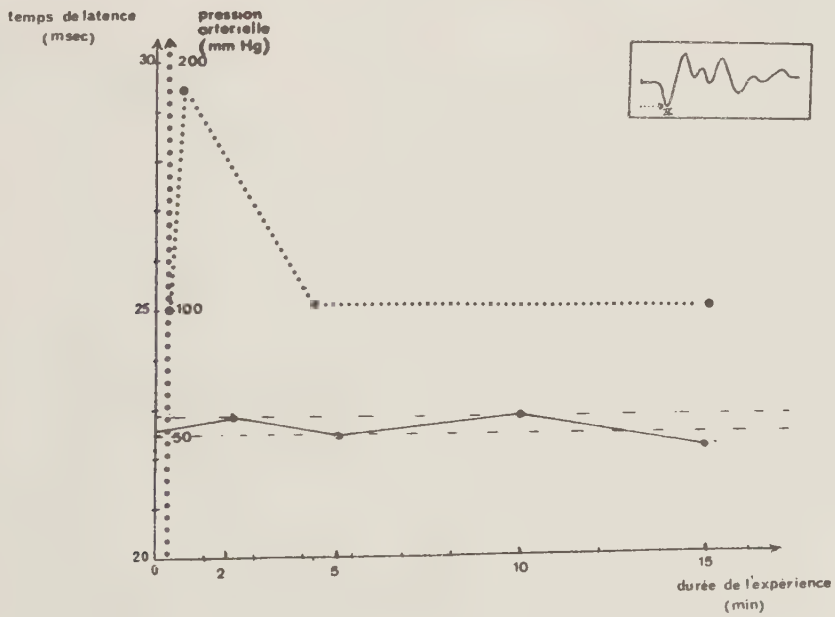


Figure n°16

Séquences experimentales	E.R.G	E . E . G	P.E.V
Avant injection	200msec I80µv	1sec 50µv	20msec I20µv
Après injection 2 min			
5			
10			
15			



PENTHONIUM 5 mg/Kg

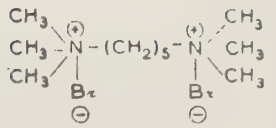
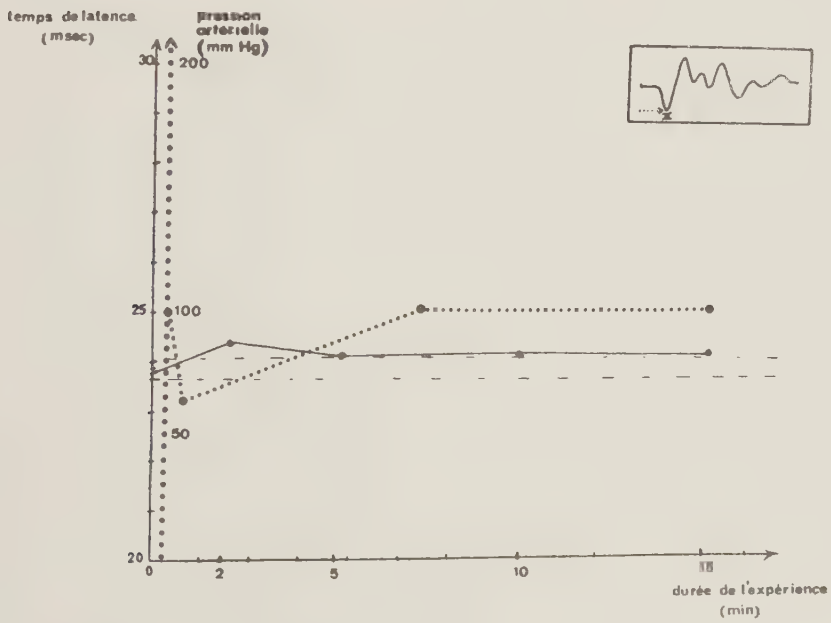


Figure n°17

Séquences experimentales	E.R.G	E . E . G	P.E.V
Avant injection	200msec 180µv	1sec 50µv	20msec 120µv
Après injection 2 min			
5			
10			
15			



GUANETHIDINE 2 mg/Kg

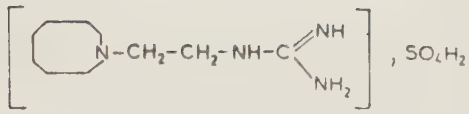
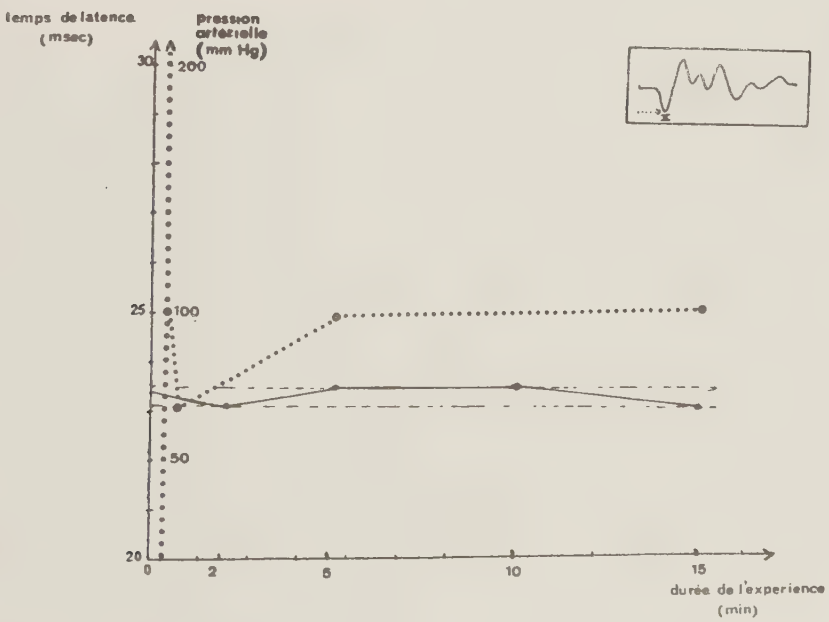


Figure n°18

Séquences experimentales	E.R.G	E . E . G	P.E.V
Avant injection	200msec 180µv	1sec 50µv	20msec 120µv
Après injection. 2 min			
5			
10			
15			



1: Echantillons pharmacologiques étudiés isolément.

- PENTHIOBARBITAL (PENTOTHAL) -(Figures 19 et 19 bis)

Nous avons choisi un barbiturique soufré en raison de son action précoce, fugace, assurant un retour rapide à l'état initial. Le PENTOTHAL (NESDONAL) a été administré en perfusion sous forme d'une solution à 10 %, diluée au 1/5ème, au rythme de 1,1 ml/minute durant 4 minutes, soit 4,4 ml, ce qui représente en fonction du poids de l'animal une quantité de 35 mg/Kg.

L'E.R.G. subit au cours de l'anesthésie certaines modifications. Le temps de latence de l'onde "b" se trouve progressivement augmenté, passant de 50 à 62 msec. De plus, les parties négatives des potentiels E.R.G. disparaissent progressivement pour ne laisser subsister que la portion positive (onde b) qui demeure inchangée. Ce phénomène est d'ailleurs à rapprocher des E.R.G. enregistrés lors de stimulations lumineuses de faible intensité, au cours desquelles on observe la même particularité. La configuration d'origine de l'E.R.G. se fait parallèlement au retour à la normale de l'E.R.G.

L'examen de l'E.E.G. fait apparaître, dès les premières secondes, un tracé d'ondes très amples, 150 à 200 microvolts, de fréquence élevée, 20 à 25 cycles/seconde, sous forme de bouffées synchrones. C'est le stade d'induction anesthésique. Dès la troisième minute, le tracé diminue de voltage et de fréquence. C'est alors qu'apparaissent des ondes amples, polymorphes, de 2 à 5 cycles/seconde, surchargées de rythme plus rapide de 8 à 15 cycles/seconde, caractérisant le stade hypnique profond. Une disparition presque complète d'activité électrique est observée moins de 4 minutes après le début de la perfusion, seuls apparaissant quelques paroxysmes diffus et

synchrones sous forme de pointes biphasiques, concrétisant le stade anesthésique. La reversibilité se manifeste dès l'arrêt de la perfusion. Les différentes phases, déjà décrites, se succèdent pour redonner le tracé d'origine vers la 30ème minute après le début de la perfusion.

Tout commes les autres tracés, le P.E.V. subit également d'importantes modifications relatives aussi bien aux latences qu'aux amplitudes. Très rapidement, le temps de latence de la composante II ne cesse de s'accroître, passant de 23,1 à 30,9 msec. Il est à noter que le retour à la valeur d'origine est beaucoup moins rapide que celui de l'E.E.G., puisqu' il ne se produit que plus d'une heure après le début de la perfusion. Lorsqu'apparaissent les ondes de 2 à 3 cycles/sec. les composantes III-IV, V-VI, VII-VIII disparaissent. Le P.E.V. ne présente plus alors qu'une déflexion biphasique positive-négative, dont l'amplitude ne cesse de croître. Après l'arrêt de la perfusion, on assiste très progressivement à la récupération du tracé initial.

La fréquence de l'E.K.G. diminue en fonction du degré de l'anesthésie.

PENTOTHAL **35 mg/Kg**

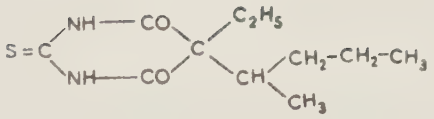
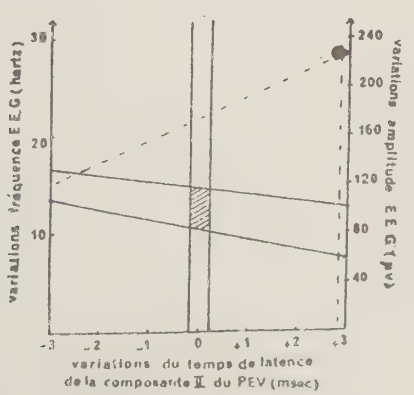


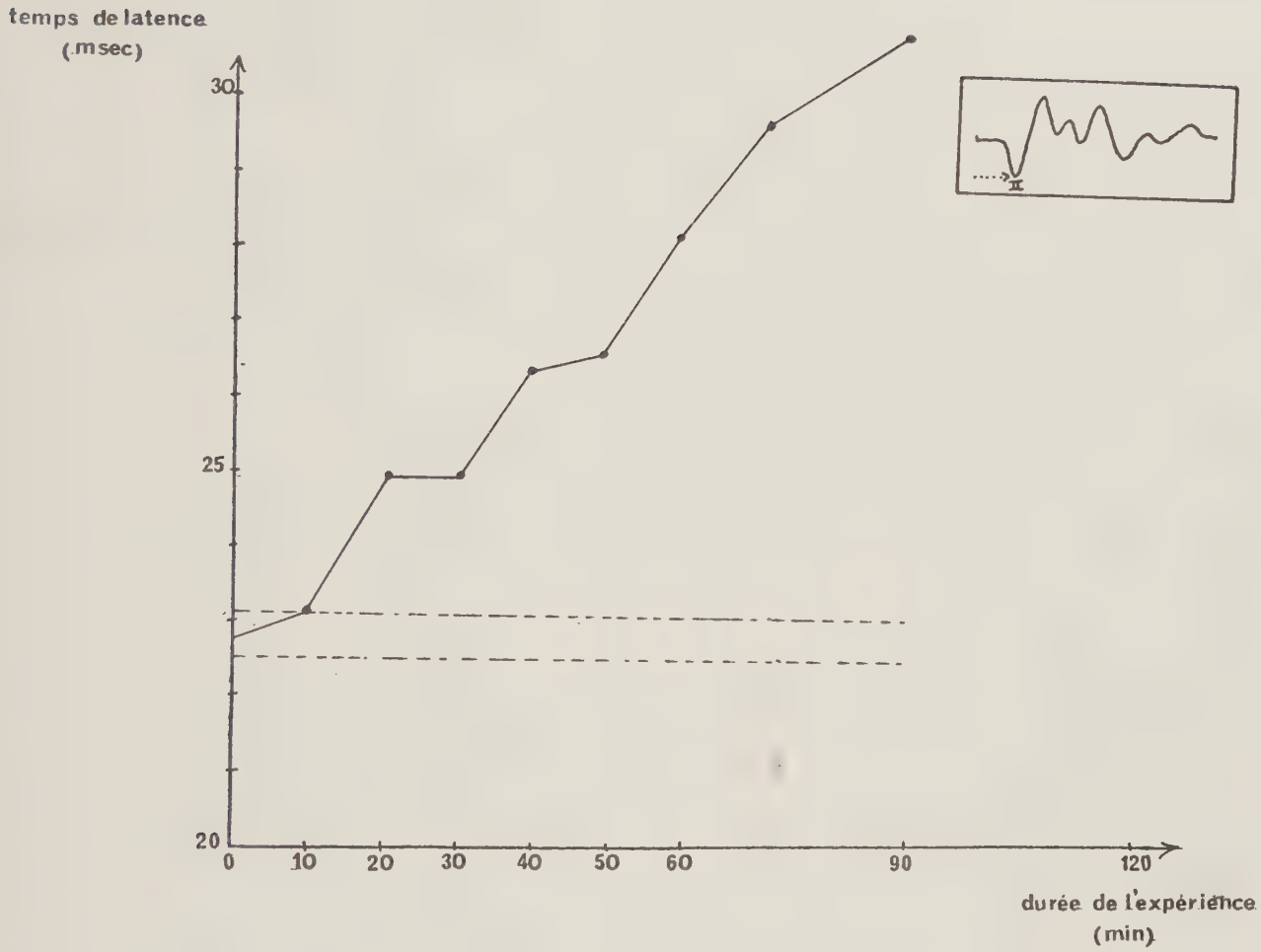
Figure n°19

Séquences experimentales	E.R.G	E . E . G	P.E.V
Avant injection	200msec 180µv	1sec 50µv	20msec 120µv
Aprés injection 2 min			
3			
4			
5			
10			
20			
30			



PENTOTHAL **35 mg/Kg**

Figure n°19bis



Représentation graphique des variations du temps de latence de la composante II du P.E.V, pendant la durée de l'expérience. Les traits en pointillés représentent les variations physiologiques enregistrées sur l'animal témoin.

- NOR-ADRENALINE -(Figures 20 et 20 bis)

Cette substance a été administrée à la dose de 60 µg/Kg.

Le tracé E.R.G. laisse apparaître une légère augmentation de l'onde "b" vers la 30ème minute, sans que le temps de latence de celle-ci ne subisse de variation significative, restant stabilisé pendant toute l'expérience entre 52,5 et 53,1 msec.

L'examen de l'E.E.G. fait ressortir une désynchronisation corticale apparaissant à la 30ème et 40ème minute, le tracé reprenant son aspect normal à la 50ème minute. Cinq lapins sur les sept expérimentés ont manifesté ce phénomène.

Le P.E.V. n'a été l'objet d'aucune modification notable tout au long de l'expérience, aussi bien en ce qui concerne les latences que les amplitudes. Le temps d'apparition de la composante II se trouve compris dans l'intervalle des valeurs témoins, seule une légère diminution étant notée à la 30ème et 40ème minute, correspondant à la période de désy nchronisation électroencéphalographique.

La Nor-Adrénaline modifie le rythme cardiaque de l'animal, en provoquant une tachycardie dès l'injection qui persiste pendant la première heure.

NORADRENALINE 60 µg/Kg

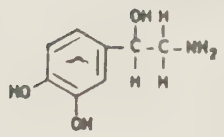


Figure n° 20

Séquences experimentales	E.R.G	E . E . G	P.E.V
Avant injection	200msec 180µv	1sec 50µv	20msec 120µv
Après injection 10 min			
20			
30			
40			
50			
60			
90			
120			

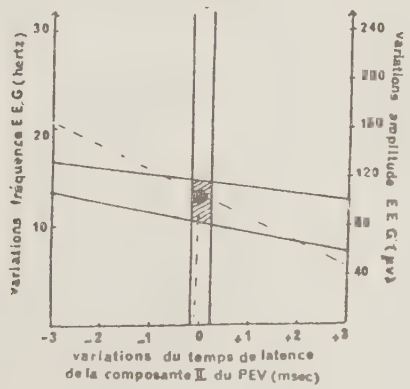
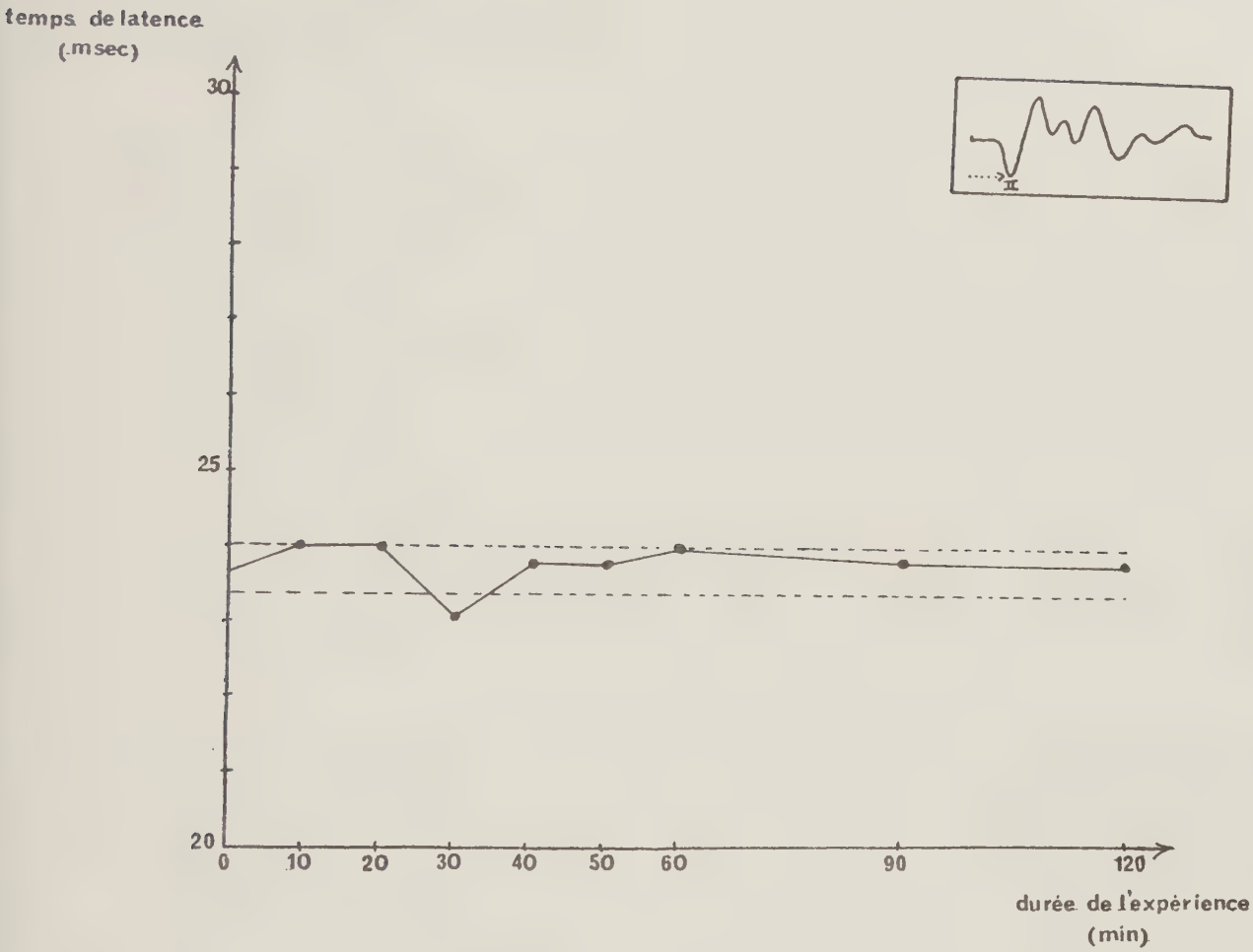


Figure n° 20bis

NORADRENALINE 60 µg/Kg



Représentation graphique des variations du temps de latence de la composante II du P.E.V, pendant la durée de l'expérience. Les traits en pointillés représentent les variations physiologiques enregistrées sur l'animal témoin.

- D.O.P.A. -(Figures 21 et 21 bis)

Ayant utilisé la D.O.P.A., sans inhibiteur de la D.O.P.A. décarboxylase, nous avons administré une dose relativement élevée de 25 mg/Kg par voie intra-veineuse.

L'E.R.G., tout comme on l'avait observé lors de l'administration de Nor-Adrénaline, fait apparaître une légère augmentation de l'amplitude de l'onde "b" vers la 20ème et 30ème minute. Le temps de latence de l'onde "b" reste sans changement, stabilisé entre 49,3 et 49,9 msec, variation très inférieure à la moyenne de nos témoins.

L'activité électrique corticale laisse apparaître, dès la 10ème minute d'enregistrement, une activation généralisée, se traduisant par un tracé très bas volté, à fréquence élevée, dont la durée se prolonge au delà des deux heures d'expérience.

De son côté, le P.E.V. subit, dès la 10ème minute, une modification concernant le temps de latence de la composante II qui, pour une valeur témoin comprise entre 23,7 et 24 msec, ne cesse de diminuer. L'effet atteint son maximum vers le 30ème minute pour une latence de 20,7 msec, soit une diminution de 3 msec. Un retour par palier s'effectue par la suite pour atteindre la valeur de 23,1 msec à la deuxième heure. L'amplitude de la composante II est atténuée au cours de l'expérience. Celle des autres composantes semble également subir le même phénomène, bien que l'on ait noté une augmentation sur trois lapins testés.

L'administration de la D.O.P.A. provoque une augmentation très nette du rythme cardiaque qui se poursuit au delà des deux heures d'expérience.

DOPA **25 mg/Kg**

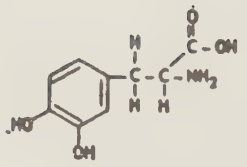
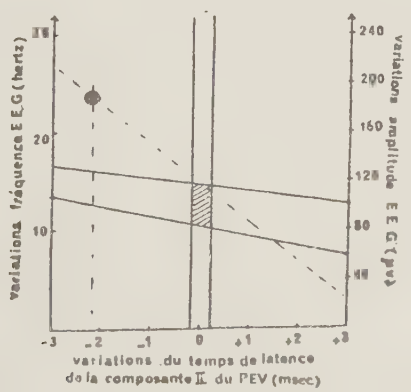


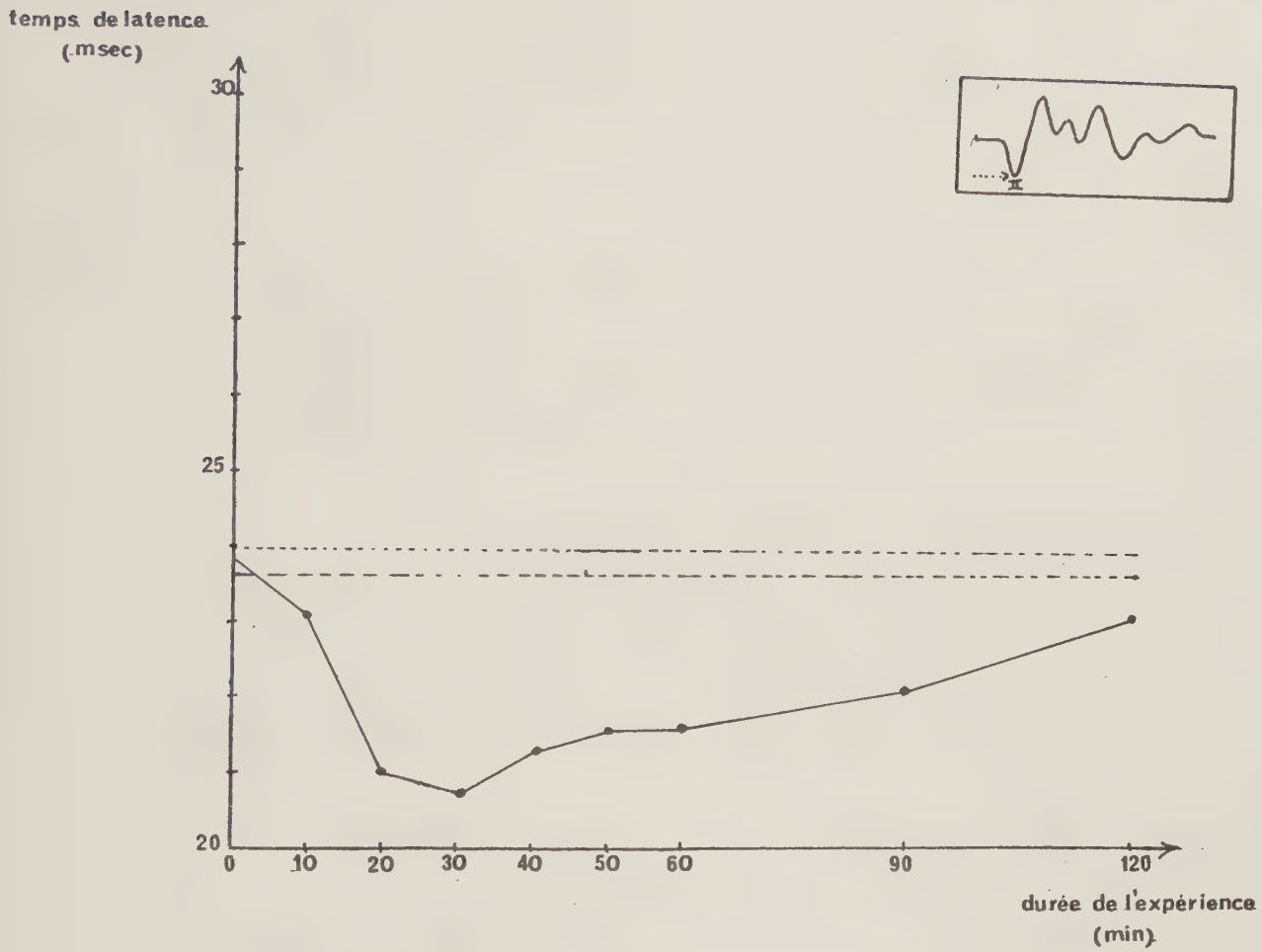
Figure n°21

Séquences experimentales	E.R.G	E . E . G	P.E.V
Avant injection	200msec I80µv	1sec 50µv	20msec I20µv
Après injection. 10.min			
20			
30			
40			
50			
60			
90			
120			



DOPA 25 mg/Kg

Figure n°21 bis



Représentation graphique des variations du temps de latence de la composante II du P.E.V, pendant la durée de l'expérience. Les traits en pointillés représentent les variations physiologiques enregistrées sur l'animal témoin.

- AMPHETAMINE -(Figures 22 et 22 bis)

Cette substance a été administrée en injection intra-veineuse sous forme de sulfate. Plusieurs doses ont été utilisées : 750 µg/Kg, 2 mg/Kg, 5 mg/Kg. C'est la dose moyenne qui nous a donné les résultats les plus caractéristiques, une agitation intense étant observée pour le dosage le plus élevé.

L'E.R.G. ne présente tout au long de l'expérience aucune modification portant sur le temps de latence et l'amplitude des potentiels. La dose de 5 mg/Kg a rendu difficile l'enregistrement au niveau de l'oeil en raison de la grande agitation de l'animal.

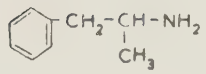
L'activité E.E.G. présente, à la 10ème minute, une tendance à la désynchronisation du tracé qui se manifeste nettement dès la 20ème minute par un rythme rapide et bas volté, caractéristique de la réaction d'éveil. Deux heures après, le retour à la normale du tracé n'est toujours pas observé.

Parallèlement, des modifications sont observées sur le P.E.V. Le temps de latence de la composante II est diminué dès les premières dix minutes, la valeur la plus basse étant observée au bout d'une heure (21,6 msec contre 24,6 pour l'enregistrement témoin), ce phénomène persistant au delà des deux heures d'expérience. En ce qui concerne l'amplitude des diverses composantes, une augmentation des composantes post-primaires est à signaler, assurant ainsi une meilleure définition du P.E.V., alors que celle de la composante II diminue de la 30ème à la 60ème minute.

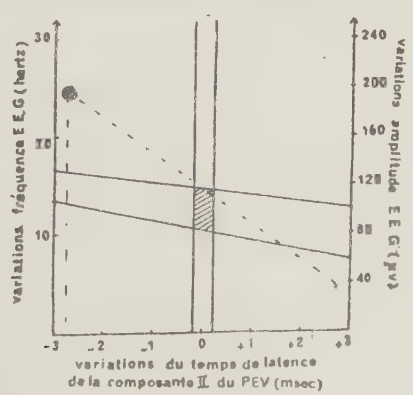
L'action de l'Amphétamine sur le système cardio-vasculaire se traduit par une élévation du rythme cardiaque.

AMPHETAMINE 2 mg/Kg

Figure n°22

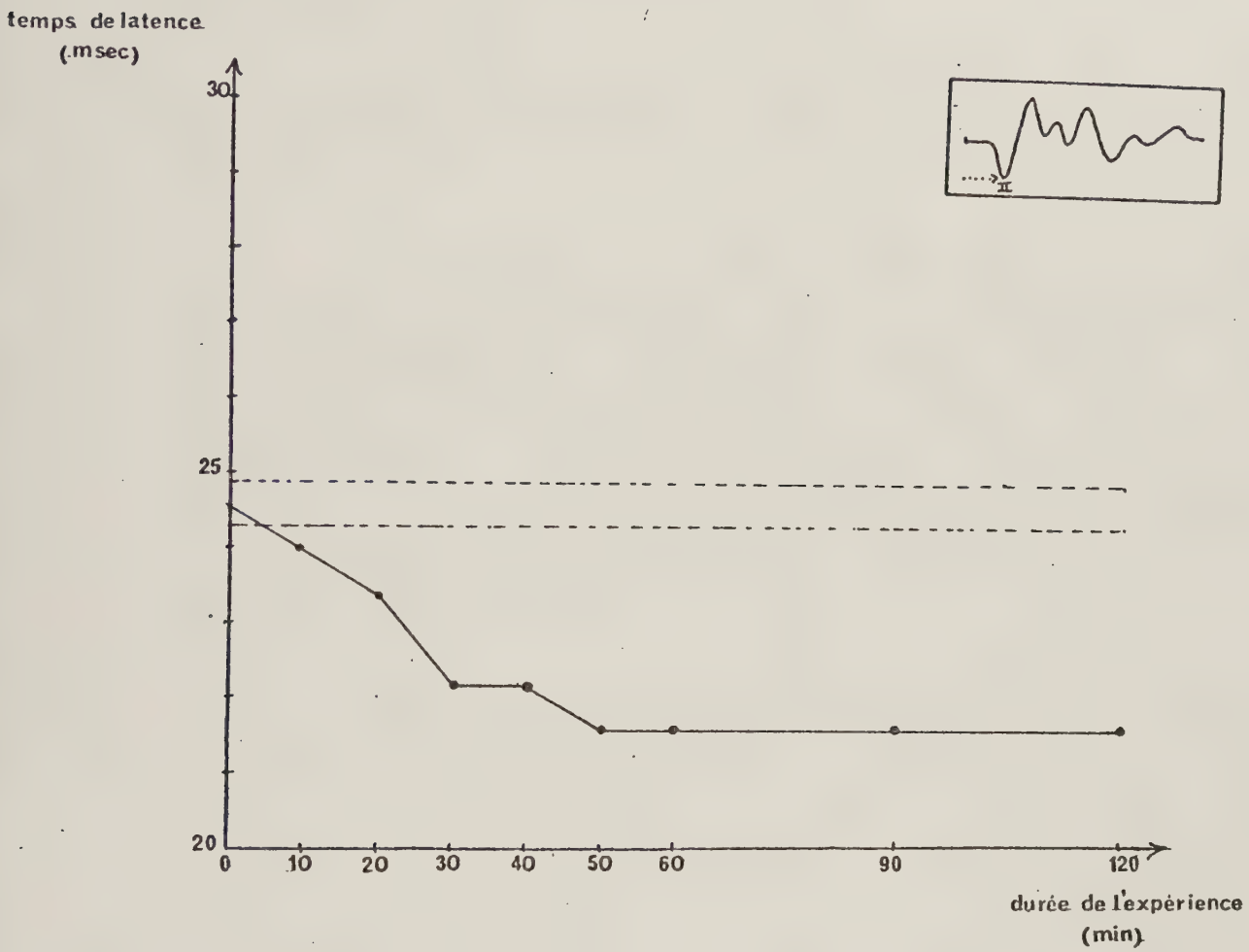


Séquences expérimentales	E.R.G	E . E . G	P.E.V
Avant injection	200msec 180µv	1sec 50µv	20msec 120µv
Après injection. 10 min			
20			
30			
40			
50			
60			
90			
120			



AMPHETAMINE 2 mg/Kg

Figure n°22bis



Représentation graphique des variations du temps de latence de la composante II du P.E.V, pendant la durée de l'expérience. Les traits en pointillés représentent les variations physiologiques enregistrées sur l'animal témoin.

- CHLORPROMAZINE - (Figures 23 et 23 bis)

Trois dosages ont été pratiqués pour l'étude de cette substance : 500 µg/Kg, 1 mg/Kg, 2mg/Kg. C'est ce dernier que nous prendrons comme exemple type.

L'E.R.G. n'a subit aucun changement particulier, le temps de latence de l'onde "b" demeurant stabilisé entre 51 et 52,2 msec.

L'observation de l'E.E.G. fait apparaître, dès la 10ème minute, un tracé tendant à la synchronisation, marqué par des ondes amples, de 2 à 5 cycles/seconde, surchargé de rythmes plus rapides de 8 à 15 cycles/seconde. Vers les 30ème et 40ème minutes, les séquences rapides se raréfient, l'amplitude des ondes s'amplifiant. Les activités bas voltées réapparaissent progressivement pour redonner à la 120ème minute un tracé très proche de celui témoin.

Le P.E.V. est l'objet d'importantes modifications, se traduisant par un allongement du temps de latence de la composante II qui, d'une valeur témoin de 22,8 msec, s'accroît à 25,2 msec (soit une augmentation de 2,4 msec) pour se stabiliser ensuite autour de 24 msec. L'examen des amplitudes montre une disparition progressive des composantes post-primaires, laissant seule apparente la composante biphasique II-III dont l'amplitude augmente, l'effet maximum se situant vers la 30ème minute. Peu après, une récupération progressive du tracé d'origine se manifeste jusqu'à la fin de l'expérience. Ce phénomène est à rapprocher de celui déjà décrit pour le Penthotal, mais beaucoup plus nuancé dans ses effets, et a été observé sur les 7 lapins expérimentés.

La Chlorpromazine exerce des effets modérateurs sur le rythme cardiaque provoquant une bradycardie modérée, mais durable.

CHLORPROMAZINE 2 mg/Kg

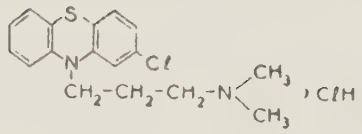


Figure n°23

Séquences experimentales	E.R.G	E . E . G	P.E.V
Avant injection	200msec 180µv	1sec 50µv	20msec 120µv
Après injection 10 min			
20			
30			
40			
50			
60			
90			
120			

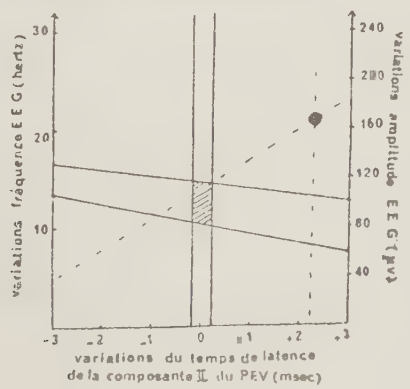
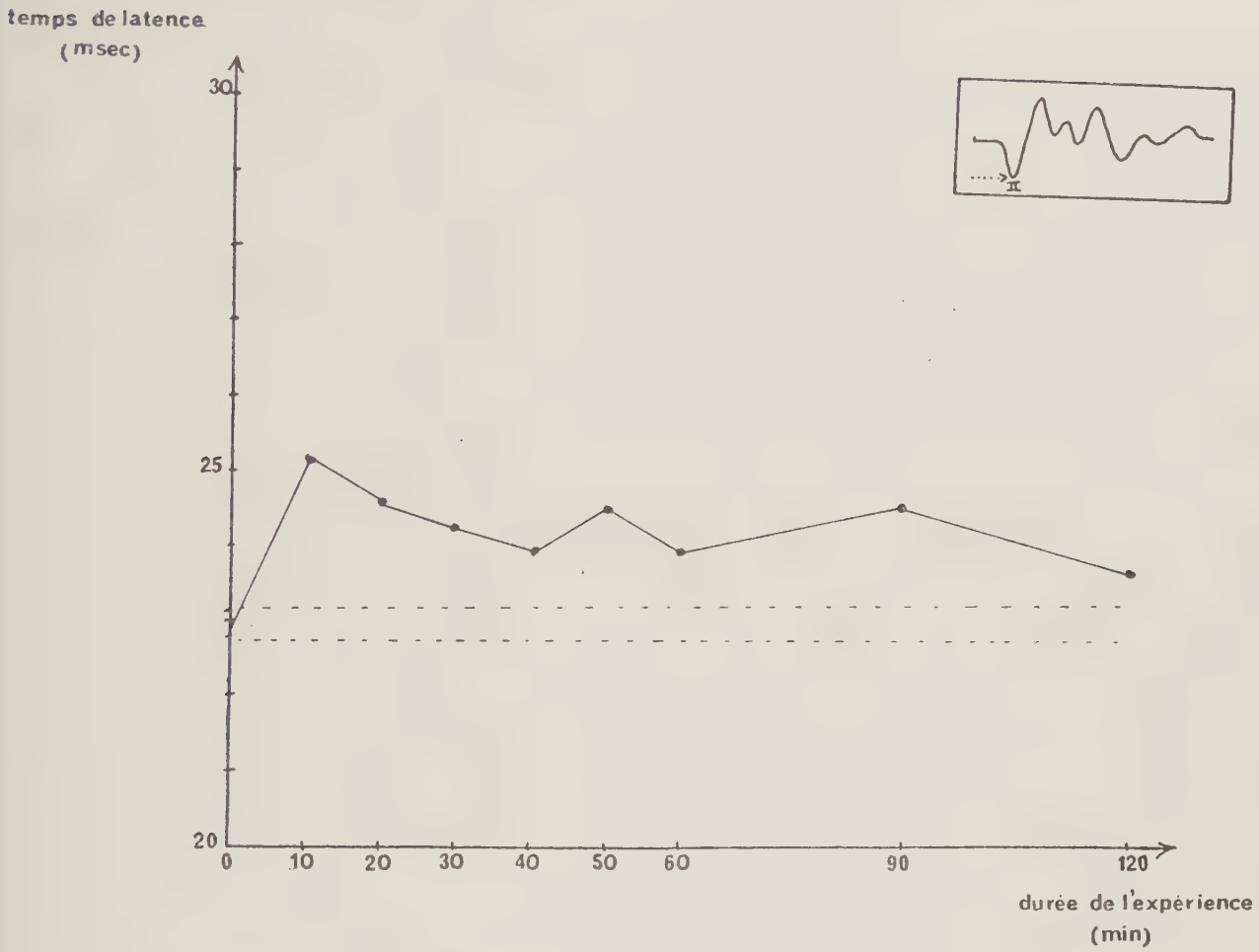


Figure n°23 bis

CHLORPROMAZINE 2 mg/Kg



Représentation graphique des variations du temps de latence de la composante II du P.E.V, pendant la durée de l'expérience. Les traits en pointillés représentent les variations physiologiques enregistrées sur l'animal témoin.

- ISOPRENALINE - (Figures 24 et 24 bis)

Cette substance a été administrée en injection intra-veineuse, à la dose de 60 µg/Kg.

L'observation de l'E.R.G. n'a pas fait ressortir de modification particulière.

Le tracé E.E.G. reste dans l'ensemble inchangé. Seuls les enregistrements des 30ème, 40ème et 50ème minutes montrent un tracé désynchronisé. Cependant cette particularité n'a pu être observée que sur 4 lapins.

L'analyse du P.E.V., de son côté, fait ressortir une légère diminution du temps de latence de la composante II, se produisant entre la 40ème et la 60ème minute. Ce phénomène demeure cependant très modéré, le plus grand écart constaté étant de 0,75 msec. Mais la majorité des lapins expérimentés a donné des réponses allant dans ce sens. Une dose plus élevée (90 µg/Kg) n'a pas permis d'accentuer les variations notées. L'examen des amplitudes ne fait pas apparaître de grandes modifications dans la morphologie générale du tracé, sauf au temps 90 ' .

Une tachycardie est observée sur l'E.K.G.

ISOPRENALINE 60 µg/Kg

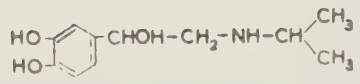


Figure n°24

Séquences experimentales	E.R.G	E . E . G	P.E.V
Avant injection	200msec I80µv	1sec 50µv	20msec I20µv
Après injection 10 min			
20			
30			
40			
50			
60			
90			
120			

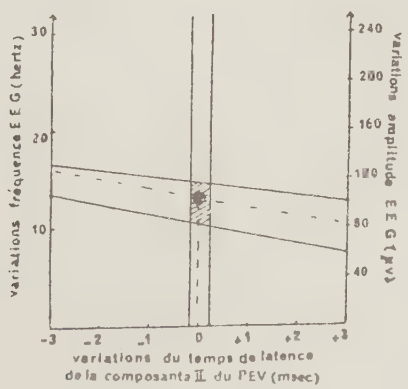
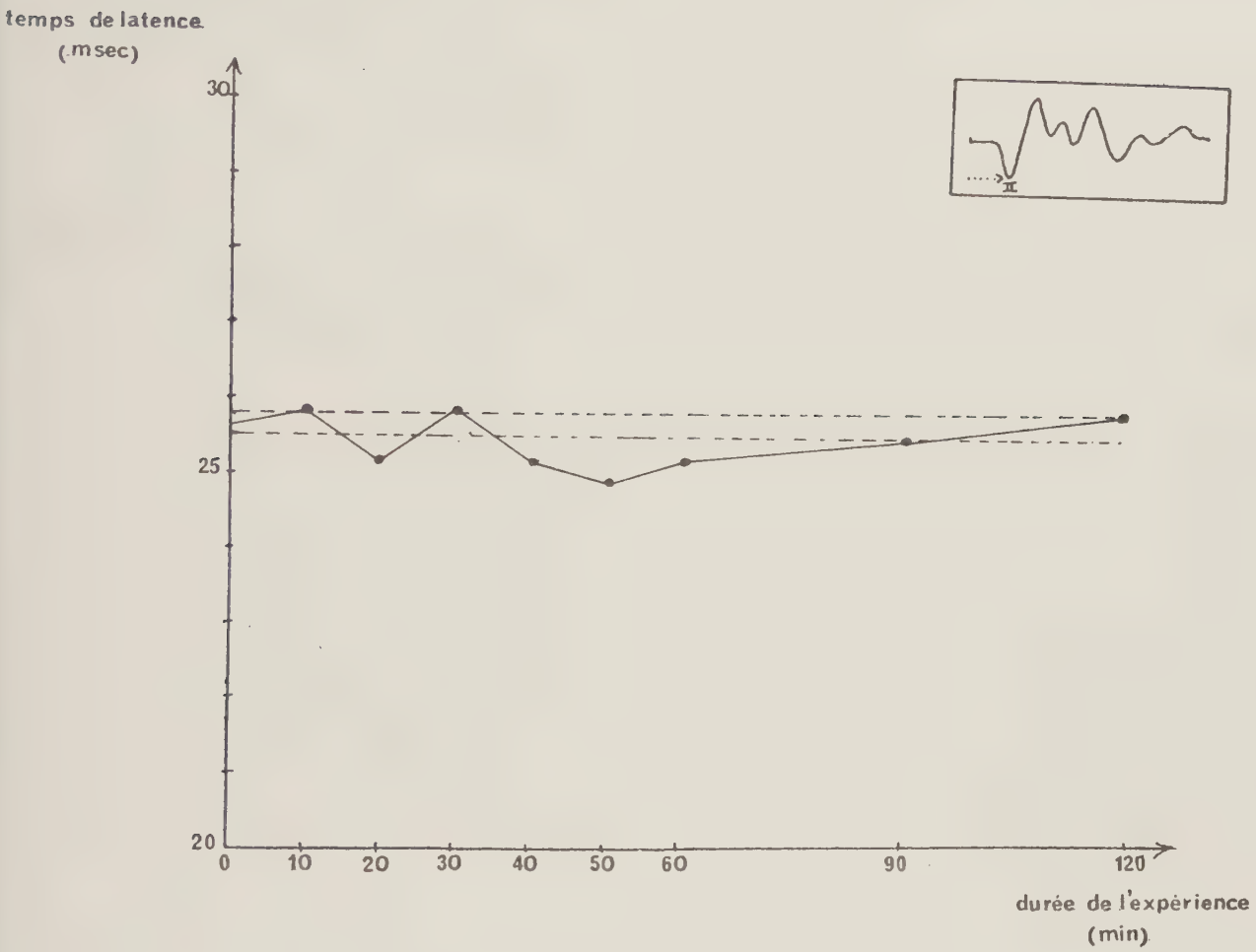


Figure n°24bis

ISOPRENALINE 60 µg/Kg



Représentation graphique des variations du temps de latence de la composante II du P.E.V, pendant la durée de l'expérience. Les traits en pointillés représentent les variations physiologiques enregistrées sur l'animal témoin.

- DIHYDROERGOTAMINE - (Figures 25 et 25 bis)

La D.H.E. a été administrée par voie intra-veineuse à plusieurs doses : 750 µg/Kg, 1 mg/Kg, 2 mg/Kg.

Quelle que soit la dose utilisée, l'E.R.G. n'a subit aucune variation significative.

L'image E.E.G. obtenue a été très variable d'un animal à l'autre, la tendance générale étant plusôt vers une désynchronisation du tracé seulement à certaines périodes.

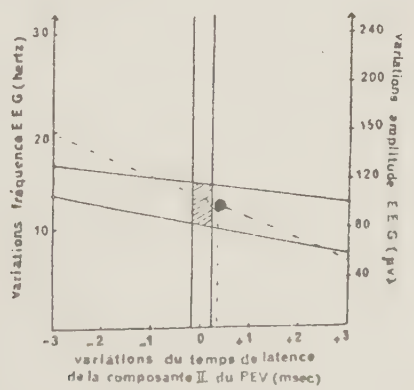
L'analyse du P.E.V. a fait ressortir des résultats assez différents selon les lapins. D'une manière générale, le temps de latence de la composante II n'a pas subit d'importants changements par rapport au témoin. Cependant, sur les 7 expériences menées à la même dose, à trois reprises nous avons enregistré un allongement modéré de ce temps. Les amplitudes n'ont pas subi de changements importants par rapport au témoin.

L'E.K.G. manifeste une bradycardie modérée.

D.H.E 2 mg/Kg

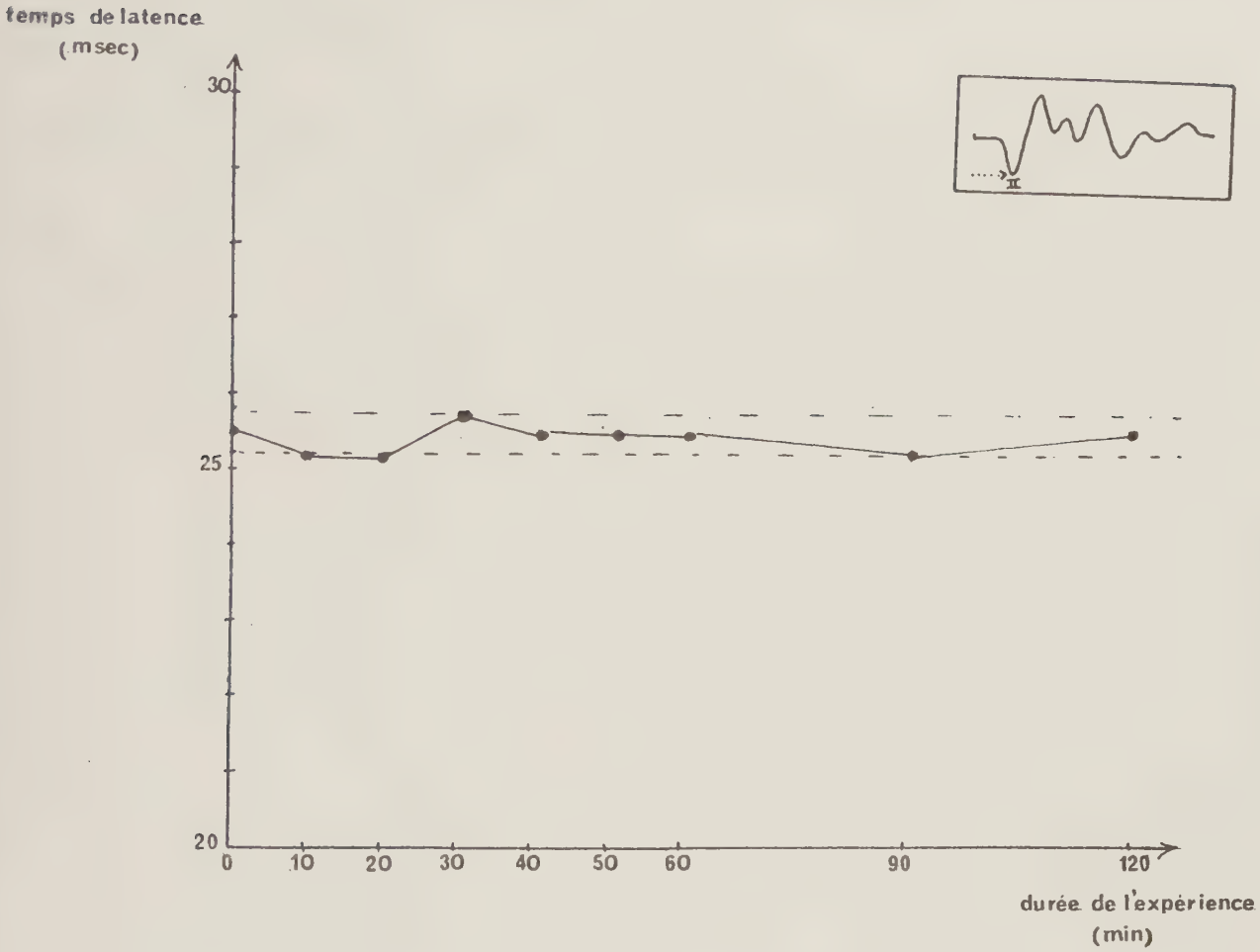
Figure n°25

Séquences experimentales	E.R.G	E . E . G	P.E.V
Avant injection	200msec I80µv	1sec 50µv	20msec I20µv
Après injection. 10 min			
20			
30			
40			
50			
60			
90			
120			



D.H.E 2 mg/Kg

Figure n° 25bis



Représentation graphique des variations du temps de latence de la composante II du P.E.V, pendant la durée de l'expérience. Les traits en pointillés représentent les variations physiologiques enregistrées sur l'animal témoin.

- PINDOLOL (Visken) - (Figures 26 et 26 bis)

Nous avons administré le Pindolol à la dose de 200 µg/Kg.

Aucune modification n'a pu être décelée au niveau du temps de latence et de l'amplitude de l'E.R.G. par rapport à l'enregistrement témoin.

Le tracé E.E.G. présente une alternance de tracé désynchronisé, bas volté, et de séquences d'ondes plus amples, irrégulières, de 3 à 5 cycles/seconde.

L'analyse du P.E.V. n'a fait apparaître aucun changement particulier, ni en ce qui concerne les temps de latence qui restent très voisins des valeurs rencontrées sur l'animal témoin, ni en ce qui concerne les amplitudes qui n'ont subi que très peu de changements.

Sur le plan cardio-vasculaire, l'administration de PINDOLOL a eu pour effet de régulariser le rythme cardiaque qui est demeuré constant et proche de la valeur témoin pendant toute la durée de l'expérience.

PINDOLOL 200 µg/Kg

Figure n° 26

Séquences experimentales	E.R.G	E . E . G	P.E.V
Avant injection	200msec 180µv	1sec 50µv	20msec 120µv
Aprés injection. 10.min			
20			
30			
40			
50			
60			
90			
120			

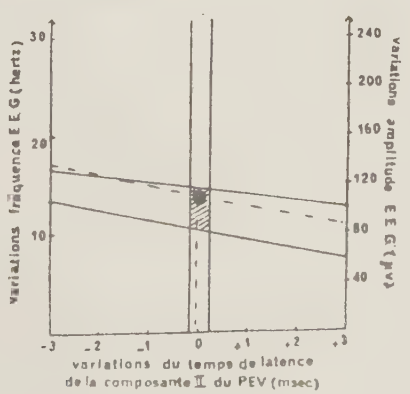
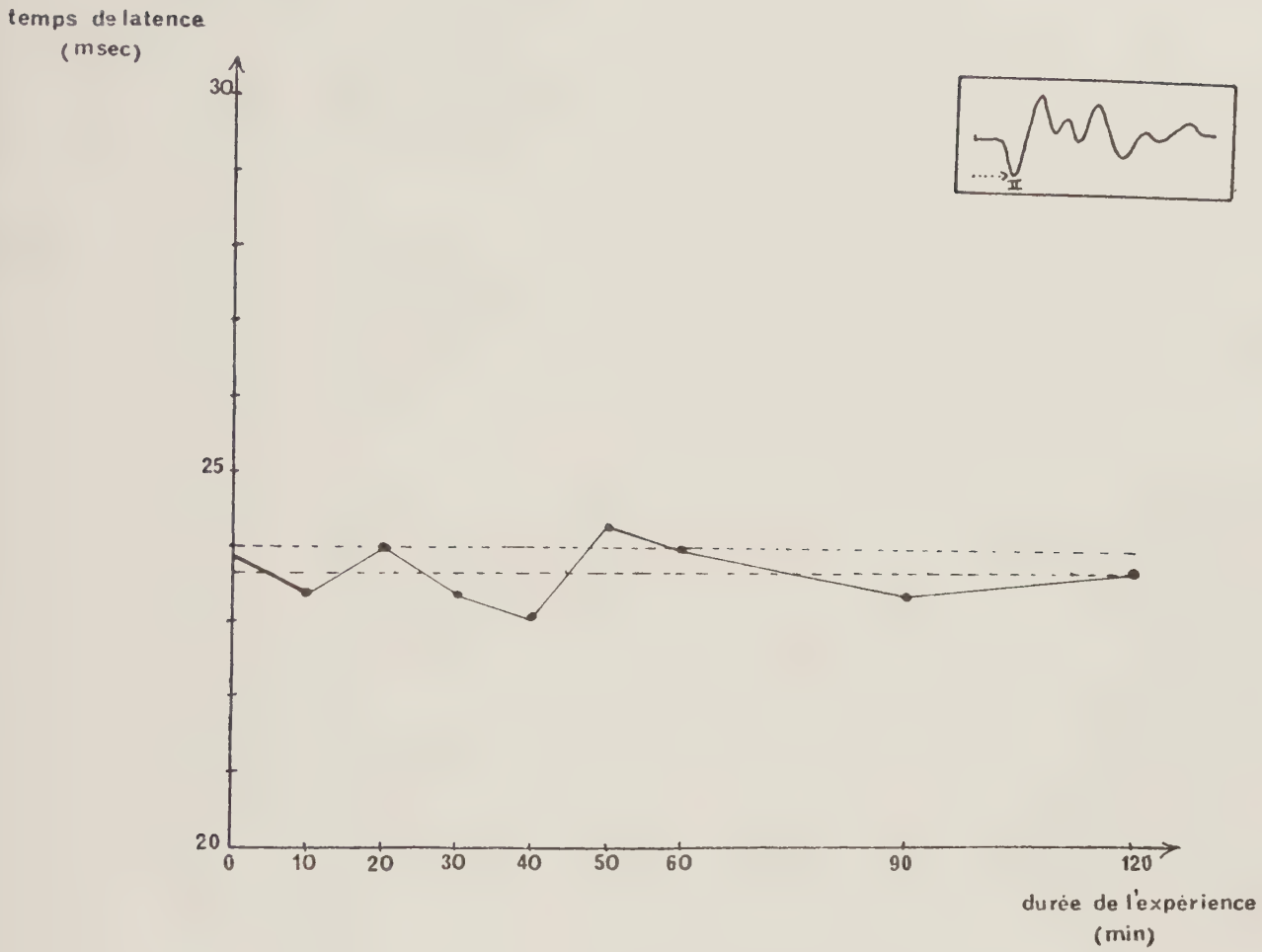


Figure n°26bis

PINDOLOL 200 µg/kg



Représentation graphique des variations du temps de latence de la composante II du P.E.V, pendant la durée de l'expérience. Les traits en pointillés représentent les variations physiologiques enregistrées sur l'animal témoin.

- ESERINE - (Figures 27 et 27 bis)

L'Esérine a été administrée à la dose de 200 µg/Kg, par voie intra-veineuse, sous forme de salicylate.

Le tracé E.R.G. montre une très grande régularité de ses paramètres (latence, amplitude), aucune différence sensible par rapport au témoin n'ayant pu être décelée.

L'activité électrique corticale fait apparaître, dès la 10ème minute, un tracé désynchronisé, de faible amplitude, marqué par une fréquence régulière, qui se maintient pendant toute la durée de l'expérience.

Le P.E.V. présente certaines particularités par rapport à celui du témoin. La valeur du temps de latence subit, dès la 10ème minute, une diminution passant de 24,9 msec à 23,4 msec, l'effet maximum étant atteint vers la 30ème minute (22,5 msec), soit 2,4 msec de variation. D'autre part, au cours de l'expérience, se manifeste une augmentation de l'amplitude des composantes post-primaires de la réponse évoquée, le retour à la normale n'intervenant qu'à partir de la 90ème minute. Ces observations ont pu être faites sur la totalité des animaux expérimentés.

L'examen de l'E.K.G. fait apparaître une grande irrégularité du rythme cardiaque par rapport au témoin avec, cependant, une tendance très nette à la tachycardie.

ESERINE 200 µg/Kg

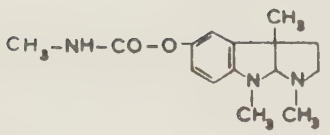
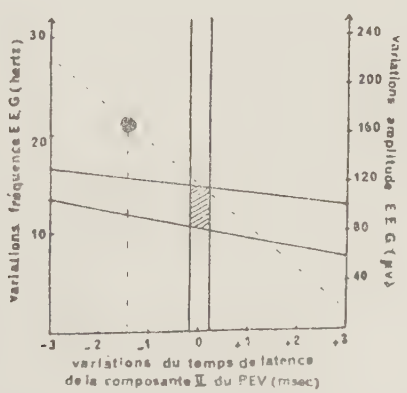


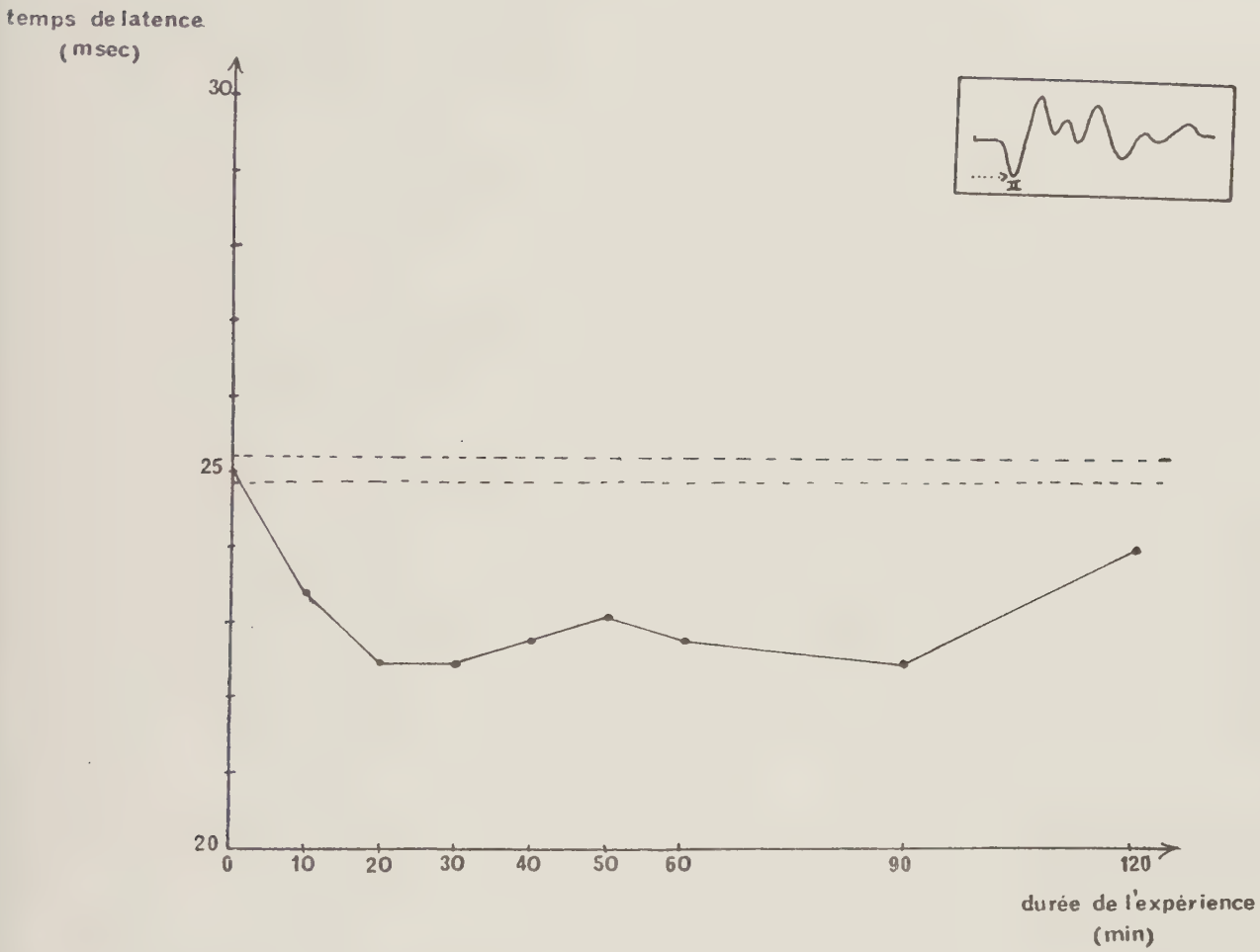
Figure n°27

Séquences experimentales	E.R.G	E . E . G	P.E.V
Avant injection	200msec 180µv	1sec 50µv	20msec 120µv
Après injection. 10 min			
20			
30			
40			
50			
60			
90			
120			



ESERINE 200 µg/Kg

Figure n°27bis



Représentation graphique des variations du temps de latence de la composante II du P.E.V, pendant la durée de l'expérience. Les traits en pointillés représentent les variations physiologiques enregistrées sur l'animal témoin.

- ATROPINE - (Figures 28 et 28 bis)

L'Atropine a été administrée sous forme de sulfate, par voie intra-veineuse, à la dose de 2 mg/Kg. Ce dosage est inhabituel car il est très élevé. Mais le lapin constitue une espèce animale particulière en raison du fait que, grâce à la présence d'une estérase, il hydrolyse très rapidement dans les tissus l'Atropine en Tropanol et Acide Tropique inactifs. D'où la grande résistance du lapin pour cet alcaloïde.

L'enregistrement de l'E.R.G. n'a donné lieu à l'observation d'aucune variation dans la réponse par rapport au témoin.

L'E.E.G. laisse apparaître à la 10ème minute une élévation du voltage du tracé, qui est dominé par la présence d'ondes lentes de 2 à 3 cycles/seconde, assez irrégulières. L'action de l'Atropine se prolonge jusqu'à la 90ème minute, un tracé plus bas volté apparaissant à l'issue des deux heures d'expérimentation.

Le P.E.V. subit quelques modifications. Le temps de latence de la composante II voit sa valeur augmenter, passant de 22,3 à 24 msec ; dès la 10ème minute, cette dernière valeur regresse progressivement au cours de l'expérience pour se stabiliser à 22,8 msec , 1"30 après le début de l'injection. Durant les 40 premières minutes, une élévation de l'amplitude des composantes post-primaires est notée. Seules deux expérimentations n'ont pas fait apparaître d'allongement du temps de latence.

L'action de l'Atropine fait apparaître une très forte augmentation des battements cardiaques.

ATROPINE 2 mg/Kg

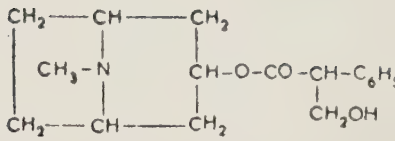
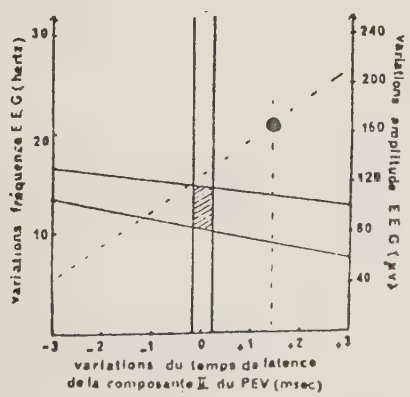


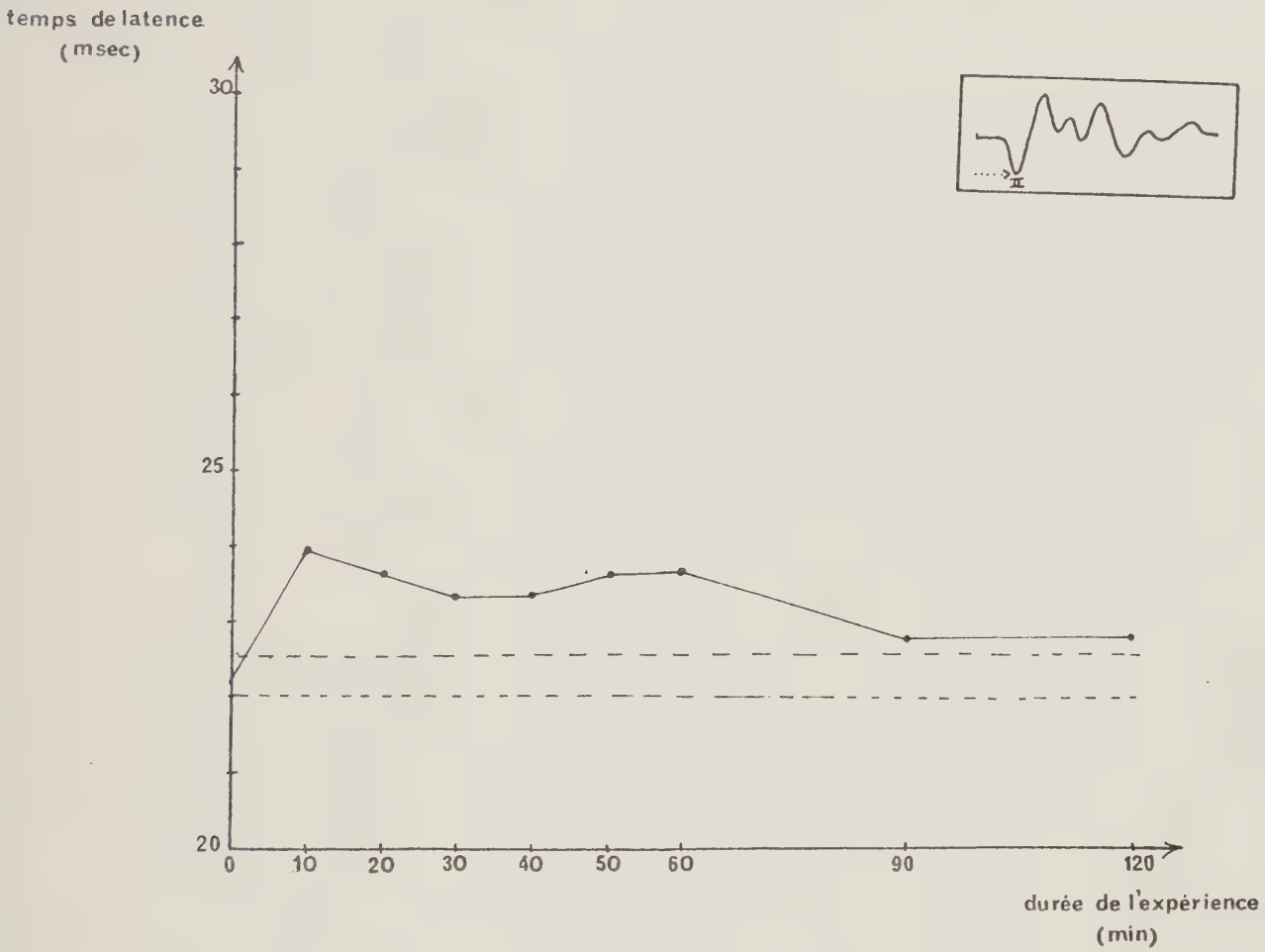
Figure n°28

Séquences experimentales	E.R.G	E . E . G	P.E.V
Avant injection	200msec 180µv	1sec 50µv	20msec 120µv
Après injection. 10 min			
20			
30			
40			
50			
60			
90			
120			



ATROPINE 2 mg/Kg

Figure n°28bis



Représentation graphique des variations du temps de latence de la composante II du P.E.V, pendant la durée de l'expérience. Les traits en pointillés représentent les variations physiologiques enregistrées sur l'animal témoin.

- 5 HYDROXY-TRYPTOPHANE (5 H.T.P.) -(Figures 29 et 29 bis)

Le 5 H.T.P. a été administré par voie intra-veineuse, à plusieurs doses : faible (15 mg/Kg), forte (50 mg/Kg).

Quelle que soit la dose administrée, l'E.R.G. n'a subi aucun changement, la latence de l'onde "b" se situant entre 50,7 et 51,6 msec.

A la dose de 15 mg/Kg, l'E.E.G. laisse apparaître assez tardivement (30 minutes après l'injection) une activité désynchronisée, avec quelques retours épisodiques au tracé initial. A la deuxième heure, le tracé redevient normal.

A forte dose, une activité bas voltée s'inscrit, dès la 10ème minute, une récupération progressive de l'activité de base se manifestant dans la deuxième heure suivant l'injection.

Le P.E.V. évolue différemment selon la dose injectée. A faible dose, le temps de latence de la composante II est légèrement diminué (de l'ordre de 1 msec). L'amplitude des différentes composantes se trouve légèrement augmentée, laissant apparaître une plus grande régularité des post-primaires. A plus forte dose, l'effet inverse se produit pour le temps de latence qui est augmenté d'environ 0,6 à 1 msec par rapport à la valeur témoin. A ce dosage, l'amplitude des différentes ondes se trouve fortement augmentée. Cependant, à la différence de ce qui a pu être constaté pour certaines autres substances étudiées précédemment, les variations enregistrées demeurent très modérées et difficilement interprétables.

Sur le plan cardio-vasculaire, l'observation du tracé E.K.G. fait ressortir des résultats assez contradictoires, certains animaux présentant une légère bradycardie alors que d'autres subissent une activation du rythme irrégulière, certaines séquences étant dominées par une tachycardie.

5 HTP 15 mg/Kg

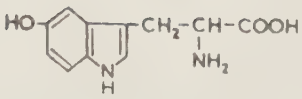
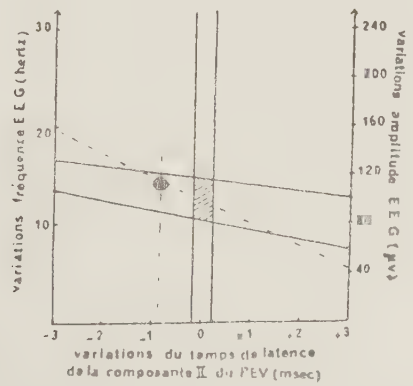


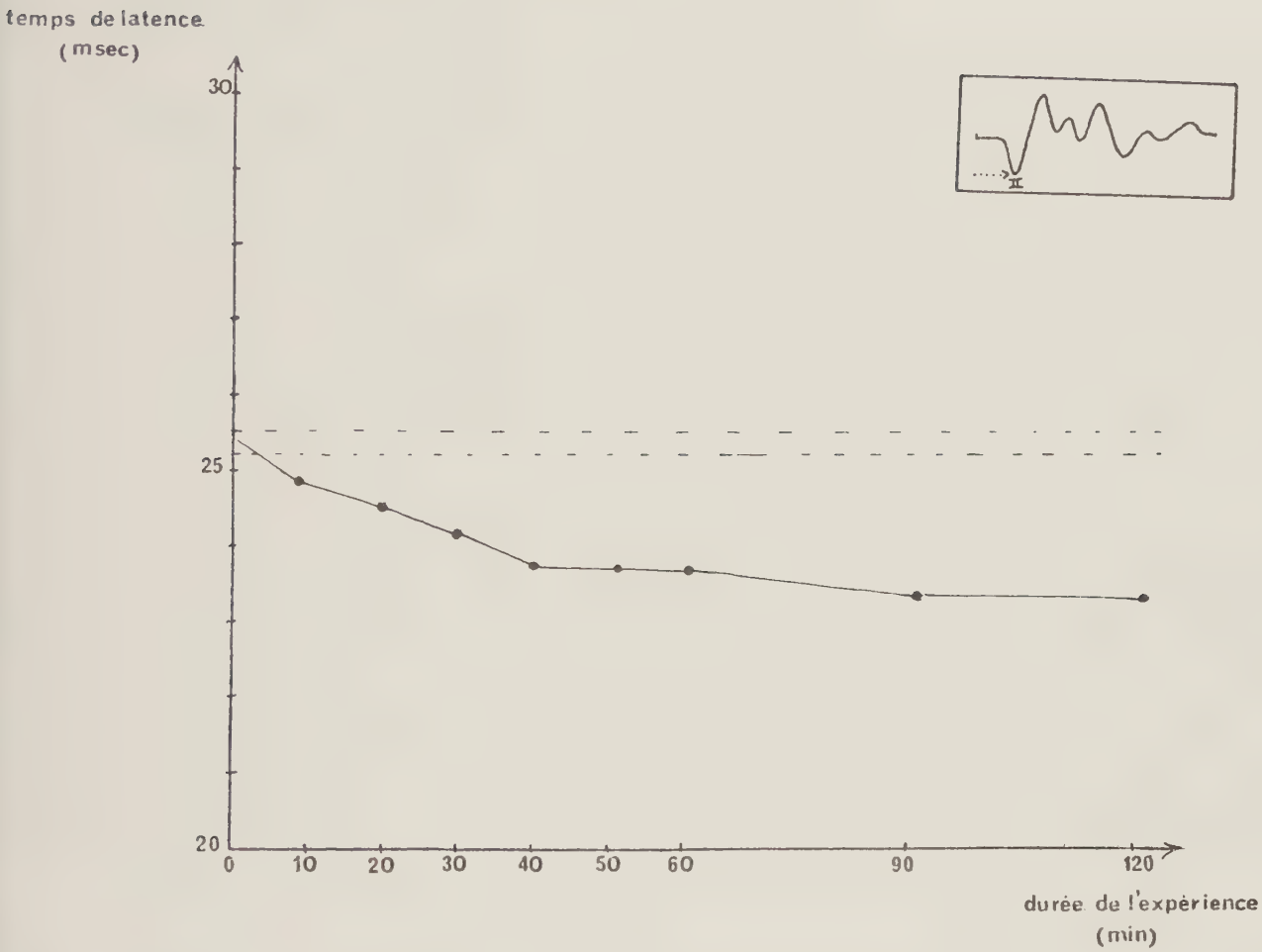
Figure n°29

Séquences experimentales	E.R.G	E . E . G	P.E.V
Avant injection	200msec 180µv	1sec 50µv	20msec 120µv
Aprés injection 10.min			
20			
30			
40			
50			
60			
90			
120			



5 HTP 15 mg/Kg

Figure n°29bis



Représentation graphique des variations du temps de latence de la composante II du P.E.V, pendant la durée de l'expérience. Les traits en pointillés représentent les variations physiologiques enregistrées sur l'animal témoin.

- CAFEINE - (Figures 30 et 30 bis)

La Caféïne a été administrée à la dose de 2 mg/Kg, par voie intra-veineuse.

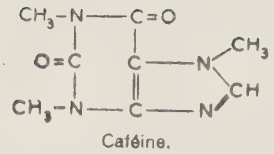
L'action de cette substance, au niveau périphérique, demeure sans effet puisqu'aucun changement n'est observé sur l'E.R.G., dont la latence de l'onde "b" demeure toujours dans les limites des variations physiologiques du témoin.

L'activité électrique corticale fait apparaître, dès la 10ème minute, un tracé bas volté, à fréquence irrégulière mais rapide, s'observant même au-delà des deux heures d'expérimentation.

Un certain nombre d'observations peuvent être faites concernant le P.E.V. Les variations du temps de latence de la composante II restent dans les limites de celles observées pour le témoin tout au long de l'expérience. Deux lapins sur les sept expérimentés ont montré de très faibles variations, l'un dans le sens d'une augmentation, l'autre dans le sens d'une diminution. L'analyse des amplitudes laisse dégager une plus grande régularité des différentes ondes.

En ce qui concerne la fréquence cardiaque, deux types de réponses ont été observées pour une dose identique : soit un rythme proche de la valeur témoin avec de brêves séquences ralenties, soit, dans la majorité des cas, une tachycardie persistante pendant toute la durée de l'expérience.

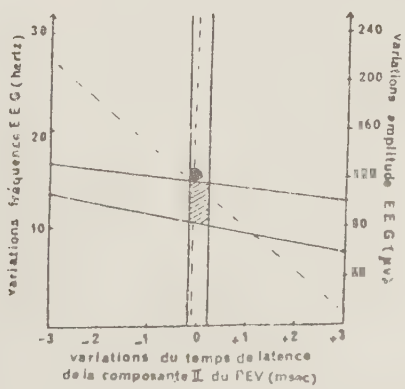
CAFEINE 2 mg/Kg



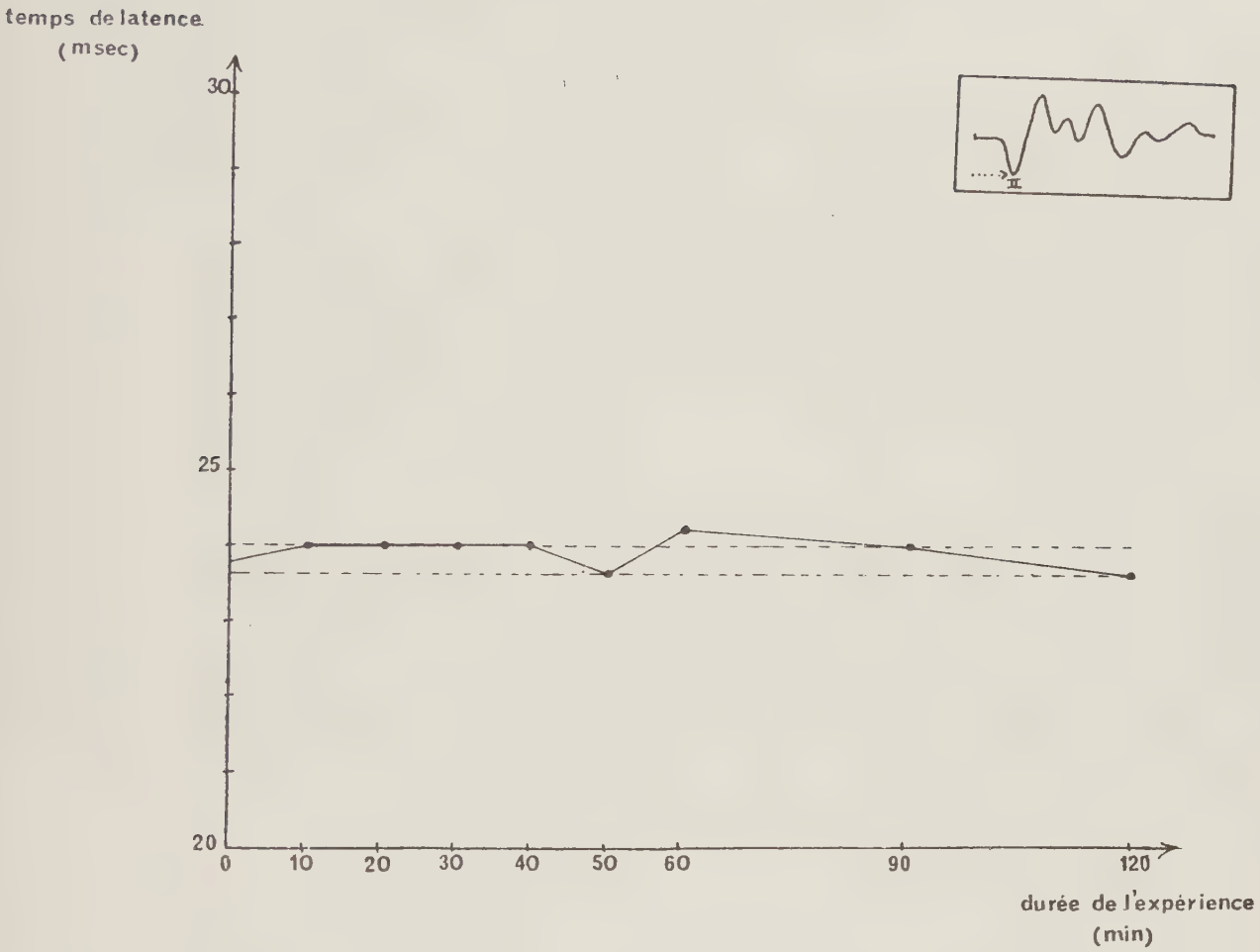
Caféine.

Figure n° 30

Séquences experimentales	E.R.G	E . E . G	P.E.V
Avant injection	200msec I80µv	Isec 50µv	20msec I20µv
Aprés injection. 10.min			
20			
30			
40			
50			
60			
90			
120			



CAFEINE 2 mg/Kg Figure n°30bis



Représentation graphique des variations du temps de latence de la composante II du P.E.V, pendant la durée de l'expérience. Les traits en pointillés représentent les variations physiologiques enregistrées sur l'animal témoin.

- COCAINE - (Figures 31 et 31 bis)

La Cocaïne a été administrée à la dose de 2 mg/Kg, par voie intra-veineuse, sous forme de chlorhydrate.

La réponse E.R.G. demeure en tout point identique, tout au long de l'expérience, à celle enregistrée sur le témoin.

Le tracé E.E.G. subit, dès la 10ème minute, une baisse importante de voltage, caractérisant un tracé très désynchronisé. Ce n'est que vers la 20ème minute que réapparaissent quelques ondes plus amples annonçant le retour au tracé d'origine.

Le temps de latence de la composante II demeure extrêmement constant tout au long de l'expérience, toujours compris entre les valeurs extrêmes du témoin. Une différence, cependant, est à noter au niveau des amplitudes qui augmentent de manière très nette et plus particulièrement l'onde V-VI, phénomène qui se prolonge au delà de la Deuxième heure.

Une forte tachycardie est observée sur le tracé E.K.G.

COCAÏNE 2 mg/Kg

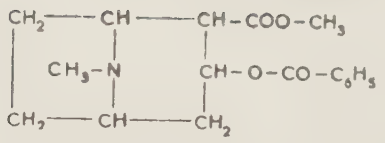
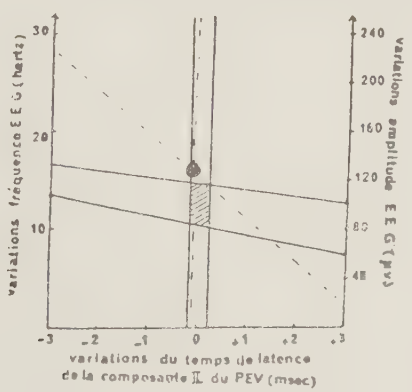


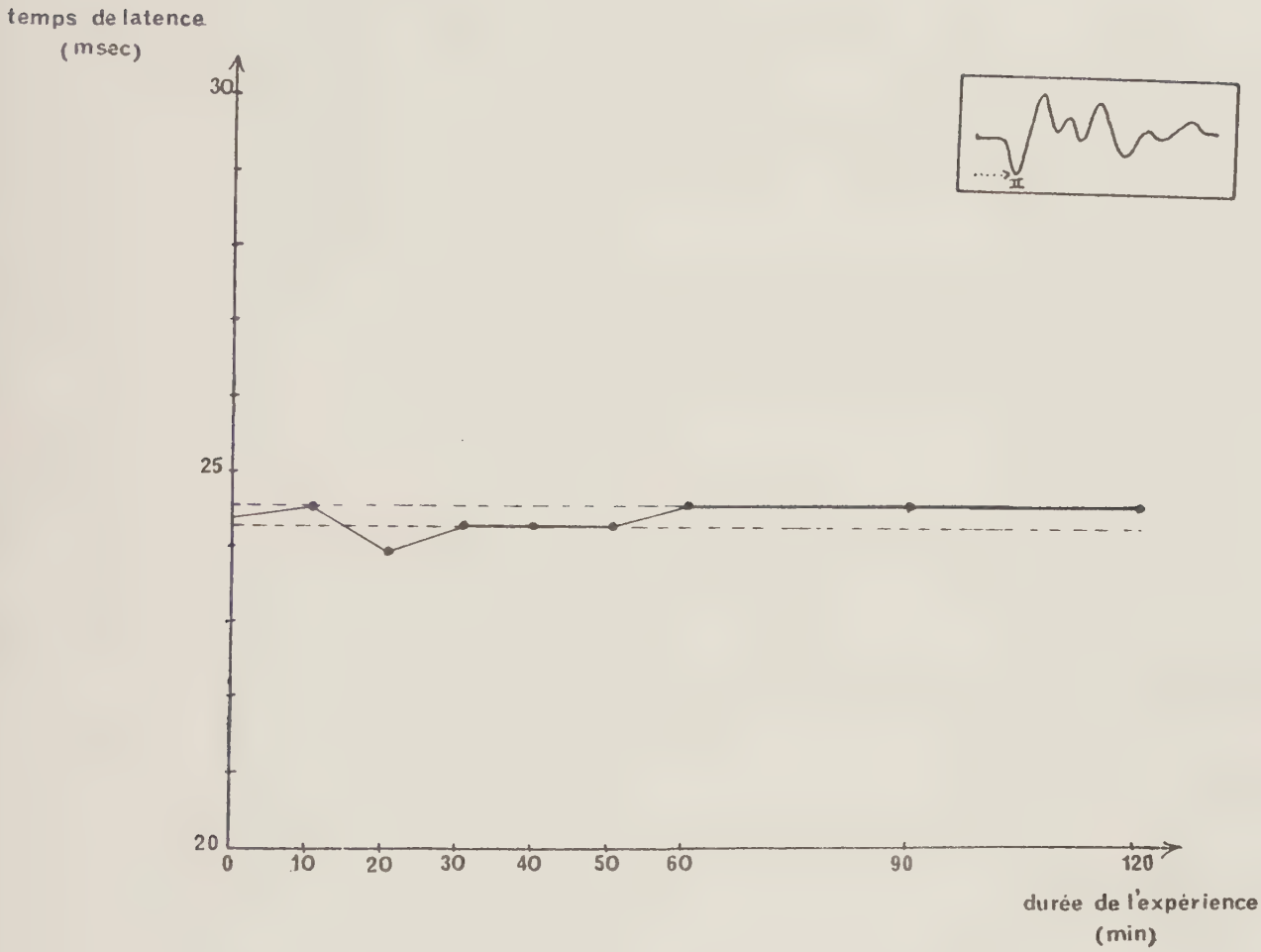
Figure n°31

Séquences experimentales	E.R.G	E . E . G	P.E.V
Avant injection	200msec 180µv	1sec 50µv	20msec 120µv
Après injection. 10.min			
20			
30			
40			
50			
60			
90			
120			



COCAÏNE 2 mg/Kg

Figure n°31bis



Représentation graphique des variations du temps de latence de la composante II du P.E.V, pendant la durée de l'expérience. Les traits en pointillés représentent les variations physiologiques enregistrées sur l'animal témoin.

En résumé, nous pouvons classer l'ensemble des substances étudiées isolément en trois groupes distincts, en prenant comme critère les variations observées sur la composante II du P.E.V., (voir tableaux des résultats chiffrés en annexe).

1) Celles ne provoquant pas statistiquement de variations significatives :

- Isoprénaline
- D.H.E.
- Pindolol
- Caféïne
- Cocaïne

2) Celles provoquant une diminution statistiquement significative :

- Nor-Adrénaline
- D.O.P.A.
- Amphétamine
- Esérine

3) Celles provoquant une augmentation statistiquement significative :

- Pentothal
- Chlorpromazine
- Atropine

DISCUSSION :

Il nous a paru important de situer nos résultats parmi ceux déjà cités dans la littérature sur ce sujet. De plus, nous avons pensé qu'il pouvait être intéressant d'élargir le cadre de la sensorialité choisie et de comparer, lorsque cela était possible, les résultats que nous avons obtenus sur le P.E.V. avec ceux décrits par des auteurs explorant un autre système sensoriel (l'audition) au moyen de l'enregistrement du Potentiel Evoqué Auditif (P.E.A.).

Les résultats obtenus après administration d'un barbiturique sont en accord avec ceux que décrivent BRAZIER (20), DOMINO (54) et VAN HOFF (165) concernant l'action des anesthésiques sur le P.E.V. Une dissociation dans la réponse se manifeste, les diverses composantes n'évoluant pas de manière identique. D'une part, les composantes post-primaires se révèlent être chronologiquement les plus sensibles à l'action du barbiturique puisque, dès les premiers stades de l'anesthésie, l'amplitude de chaque onde décroît jusqu'à disparition. D'autre part, la composante initiale biphasique est facilitée, son amplitude augmentant considérablement parallèlement à son temps de latence. Il y a donc inhibition des composantes post-primaires et facilitation de la réponse initiale. Le barbiturique, déprimant les structures sous corticales responsables de la vigilance, supprime l'influence que peuvent exercer ces dernières sur la réponse évoquée visuelle. Il laisse par contre intacte

la partie résultant de la mise en jeu de la voie spécifique directe, dont l'augmentation d'amplitude peut être interprétée comme une levée d'inhibition exercée par ces structures sur son fonctionnement. La composante initiale biphasique II-III semble donc bien dépendre étroitement de la voie spécifique, les ondes qui lui font suite pouvant représenter l'activité des structures sous corticales mésencéphaliques et thalamiques. Nous rejoignons les propos de FRENCH (63) qui pense que les anesthésiques ont une action plus profonde sur la Formation Réticulaire Mésencéphalique que sur le Système Sensoriel Primaire. BUSER (34) a par ailleurs démontré que la réponse secondaire observée dans le cortex associatif n'est pas absente après destruction de la F.R.M., mais disparaît après ablation des noyaux supra-géniculés et latéraux postérieurs du thalamus.

WINTERS (173) et HERZ (81), ayant étudié les répercussions de l'anesthésie sur le P.E.A., signalent les mêmes phénomènes. CHIN (41) en conclut à un effet inhibiteur de la Formation Réticulaire sur la réponse au clic enregistré à tous les niveaux de la voie auditive.

Parallèlement, les observations faites sur l'E.R.G. nous permettent de constater que cette réponse, au cours de l'anesthésie, n'est atteinte qu'après que soient apparues les premières perturbations de la réponse corticale visuelle. Les modifications que nous avons observées sont à rapprocher de celles rapportées par ADACHI (1) sur le lapin, après ligature bilatérale des carotides et des artères vertébrales. La réponse corticale visuelle est la première perturbée, les changements de l'E.R.G. se traduisant d'abord par l'atténuation et la disparition des parties négatives, puis celles de la partie positive (onde "b"). Cette dernière est encore apparente lorsque la réponse corticale a disparu, dénotant la grande résistance à l'anoxie d'origine ischémique

de la rétine.

A propos de l'E.R.G., il convient d'ailleurs de signaler, dès maintenant, qu'à la différence de l'action des barbituriques, les autres substances étudiées n'ont pas, aux doses utilisées, laissé apparaître de modification, le tracé étant demeuré identique aux témoins.

L'administration de substances sympathomimétiques (D.O.P.A. - Amphétamine) nous a permis de constater une unité d'action se traduisant par une diminution importante et significative du temps de latence de la composante II. Cependant, l'injection de Nor-Adrénaline ne nous a pas fait apparaître de modifications spécifiques, ce qui semble confirmer que ce médiateur chimique ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique et que la légère diminution de latence observée (30ème minute) pourrait être due, selon WEIL-MALHERBE (170), à la très faible concentration de cette substance qui emprunte la voie de l'hypothalamus, ou bien, comme le pense HONDA (90), à la formation d'un produit type mélanine (Adrénochrome ou Adrénolutine), ce qui expliquerait le retard apporté pour que l'effet se produise. Le problème du passage de la barrière hémato-encéphalique semble également se poser à l'encontre de l'Isoprénaline, dont l'administration n'a pas fait apparaître de changements significatifs dans la réponse.

La diminution d'amplitude de la composante II, que nous avons signalée sous Amphétamine est également rapportée par HERNANDEZ-PEON (78), BREMER (26) et MIMURA (118). D'autre part, la meilleure définition des composantes post-primaires que nous avons notée pourrait être, comme le pense SUZUKI (157), attribuée à une facilitation de la

transmission synaptique intra-corticale. L'expérience de DUMONT (57) qui obtient, après stimulation réticulaire mésencéphalique, un raccourcissement des temps de latence de tous les accidents de la réponse visuelle corticale évoquée par stimulation électrique du chiasma, conduit tout naturellement à penser que la diminution du temps de latence observée avec les substances sympathomimétiques est bien la conséquence de la mise en jeu de la formation réticulaire mésencéphalique. En-effet, comme nous l'avons précisé antérieurement, l'action dominante de l'Amphétamine et de la D.O.P.A. se traduit sur un plan électrophysiologique par une désynchronisation du tracé E.E.G., identique à la réaction d'éveil réticulaire et, sur un plan pharmacologique, par une plus grande mobilisation de la Nor-Adrénaline qui n'est plus recaptée, ce médiateur étant particulièrement actif sur la Formation Réticulaire Mésencéphalique. Une expérience de BOHDANECKY (11) met d'ailleurs bien en évidence le rôle de ce système puisqu'une section transversale du tronc cérébral au niveau rostropontique augmente le temps de latence de la réponse évoquée visuelle.

L'effet de l'Amphétamine et de la D.O.P.A. sur le Potentiel Evoqué Auditif a fait l'objet d'une étude détaillée par HERZ (81) et BREMER (28) qui rapportent une réduction d'amplitude du potentiel primaire, sans faire mention des variations de temps de latence. BREMER pense qu'elle serait due à la convergence occlusive des influx sensoriels et réticulaires réduisant ainsi fortement le nombre de neurones corticaux participant à la réponse.

L'étude des sympatholytiques nous a donné des résultats divers selon la substance utilisée. L'administration de chlorpromazine nous a donné des réponses allant dans le sens de celles observées sous barbiturique, mais beaucoup

plus nuancées dans leurs effets, même à dose élevée. Comme nous l'avait laissé entrevoir l'expérience avec le Penthiobarbital, celle sous Chlorpromazine ne fait que confirmer le contrôle exercé par la formation réticulaire sur la réponse évoquée visuelle portant, d'une part, sur le temps de latence de la composante II et, d'autre part, sur l'amplitude et les latences des composantes post-primaires. La Chlorpromazine a été assez peu utilisée dans le cadre d'étude sur le P.E.V., la plupart des auteurs ayant préféré le P.E.A. KILLAM (100) signale, à la dose de 1 à 10 mg/Kg, une réduction d'amplitude des composantes précoces des réponses au clic. STEPHENS (153), pour sa part, pense que la diminution des potentiels évoqués auditifs, consécutive à l'administration de Chlorpromazine, doit être rattachée à l'action dépressive que cette substance peut exercer sur les mécanismes mis en jeu dans la modulation de l'influx sensoriel.

Les résultats contradictoires observés sous D.H.E. sont difficilement interprétables, compte tenu du peu d'informations que l'on possède sur son mode d'action au niveau du système nerveux central. Il en est de même d'ailleurs pour le Pindolol qui cependant s'est révélé n'avoir aucune répercussion sur la réponse évoquée.

L'étude du système parasympathique nous a permis de voir avec l'Eserine que cette substance diminuait le temps de latence de la composante II, tout comme on l'avait observé avec les sympathomimétiques, mais, dans ce cas, avec augmentation de l'amplitude des diverses ondes, qui pourrait être due, selon BREMER (26), à l'excitation que produit cette substance sur les potentiels spontanés de l'écorce cérébrale. DESMEDT (52) pense également à une actior directe sur les neurones corticaux, l'Ésérine se révélant sans effet sur les animaux décortiqués.

La seule étude, à notre connaissance, de l'action de l'Esérine sur le P.E.A. est due à HERZ (81) qui constate une baisse d'amplitude lorsque l'animal est excité, aucun changement n'étant perceptible sur l'animal au repos.

L'expérience antagoniste de la précédente, faisant intervenir l'Atropine, nous a permis de constater, d'une part un allongement du temps de latence de la composante II, d'autre part une élévation de l'amplitude des diverses ondes. Cette observation faite sur les amplitudes a déjà été rapportée par VALDMAN (164) qui note une élévation de la réponse corticale primaire. Il convient de rappeler à ce sujet que l'Atropine modifie les sites de dépôt de l'Acétylcholine en augmentant régulièrement l'élimination d'Acétylcholine, ce qui, d'après GIARMAN (70), pourrait expliquer l'effet identique observé avec l'Esérine sur les amplitudes du P.E.V.

L'action de l'Atropine sur le P.E.A. laisse apparaître, selon HERZ (80), une élévation d'amplitude chez l'animal au repos, aucune mention n'étant faite concernant le temps de latence.

L'exploration du système tryptaminergique par l'administration de 5 H.T.P. nous a donné des résultats variables, d'un animal à l'autre et selon la dose administrée. Bien que les variations observées ne soient pas statistiquement significatives, il semblerait qu'une faible dose provoque une diminution du temps de latence de la composante II du P.E.V., une forte dose exerçant l'effet inverse ; dans les deux cas, l'E.E.G. montre une tendance très nette à la désynchronisation. Il est permis de penser qu'à forte dose la synthèse trop importante de Sérotonine, débordant la

capacité de catabolisme par la M.A.O., aboutit à une occupation des récepteurs équivalant à un blocage, d'où l'augmentation du temps de latence notée à forte dose. De plus, le 5 H.T.P., en surabondance, serait, selon TISSOT (160), réduit en Tryptophane qui, décarboxylé, donnerait naissance à de la Tryptamine dont l'action est différente de celle de la Sérotonine. Il n'en demeure pas moins que le système tryptaminergique se montre d'un fonctionnement différent de celui des systèmes adrénergiques et cholinergiques.

Le choix de la Caféïne et de la Cocaïne nous a permis de dissocier l'activité électrique corticale désynchronisée généralement couplée avec une diminution du temps de latence de la composante II du P.E.V. En-effet, contrairement à ce qui était observé précédemment, la désynchronisation de l'E.E.G., résultant de l'administration de chacune de ces substances, n'a pas été suivie d'une diminution de ce temps de latence, faisant ainsi ressortir un mode d'action différent de celui déjà envisagé pour d'autres substances stimulantes telles que l'Amphétamine et l'Esérine. L'augmentation d'amplitude notée pour ces deux substances coïncide avec les observations de JOUVET (94) sur l'action centrale de la Caféïne qui, selon cet auteur, entraîne en même temps qu'une activation corticale, une augmentation d'amplitude des réponses corticales. VALDMAN (164) signale également les mêmes faits expérimentaux et pense que la formation réticulaire n'est pas nécessaire pour la manifestation de l'influence activatrice de la Caféïne. Son point d'impact est plus haut situé. LABORIT (104) suppose une action prédominante s'exerçant sur l'hypothalamus postérieur, alors que certains auteurs penchent pour une action élective corticale.

HERZ (81), lors de son étude pharmacologique du potentiel évoqué auditif, rapporte également une augmentation d'amplitude de la réponse.

Nous n'avons par contre retrouvé aucun tracé d'étude électro-physiologique de la Cocaïne, excepté son action désynchronisante du tracé E.E.G., rapportée par ROTHBALLER (136).

De cette discussion se dégage un certain nombre de points :

- Le fonctionnement des structures périphériques semble être beaucoup moins sensible à l'action pharmacologique que celui des structures centrales puisqu'elles n'ont été perturbées que dans un cas extrême (barbiturique).

- La composante II du P.E.V. résulterait bien de la projection de la voie spécifique, tout en subissant un contrôle de la part de certaines structures sous-jacentes à l'origine partielle des autres ondes constituant le P.E.V.

- En règle générale, une désynchronisation de l'E.E.G. s'accompagne d'une diminution du temps de latence de la composante II du P.E.V., l'effet inverse étant observé lors de la synchronisation du tracé. Seules deux substances parmi celles testées font exception : la Caféïne et la Cocaïne qui désynchronisent le tracé sans modifier le temps de latence de cette composante.

- Il ne semble pas y avoir d'antagonisme au niveau des réponses enregistrées entre les systèmes adrénergiques et cholinergiques puisque l'Amphétamine et la D.O.P.A. donnent des résultats semblables à ceux obtenus avec l'Esérine.

- La diversité des réponses obtenues lors de l'exploration du système tryptaminergique ne nous a pas permis de définir avec précision le rôle joué par la Sérotonine. Ce point négatif peut d'ailleurs s'expliquer par le rôle de modulateur que la plupart des auteurs veulent bien accorder à ce médiateur.

- La comparaison de nos résultats avec ceux obtenus sur un autre système sensoriel nous a permis d'élargir le cadre de notre discussion, bien que peu de mentions aient été faites des variations de temps de latence. Il ressort que des systèmes sensoriels différents, avec des voies spécifiques distinctes, sont aussi modulés par les mêmes structures sous corticales.

- L'étude isolée des substances agissant sur les α et β récepteurs ne nous a guère apporté de précision sur les modalités de leur action au niveau du S.N.C.

Ces points étant définis, nous allons maintenant tenter, dans le cadre de notre technique, de préciser le fonctionnement des structures assurant la régulation des niveaux de vigilance par une approche pharmacologique plus fine consistant à associer plusieurs substances sur un même animal.

2:Echantillons pharmacologiques étudiés en combinaison.

Nous avons pratiqué l'injection simultanée de plusieurs substances ayant entre elles des effets synergiques ou opposés. D'une manière générale, leur nombre n'a jamais été supérieur à deux afin de ne pas modifier trop profondément l'état physiologique de l'animal.

a) Niveau d'action des substances adrénergiques :

Afin de déprimer la F.R.M., nous avons administré à notre préparation une dose de 2 mg/Kg de chlorpromazine. Nous retrouvons, dès la 15ème minute, les effets caractéristiques de l'action de cette substance, soit un allongement du temps de latence de la composante II du P.E.V., et une baisse d'amplitude des post-primaires. A la 30ème minute, nous avons injecté 2 mg/Kg d'Amphétamine. L'effet de cette dernière n'a pu se manifester, la valeur du temps de latence de la composante II étant toujours restée très supérieure à celle obtenue sur le témoin.

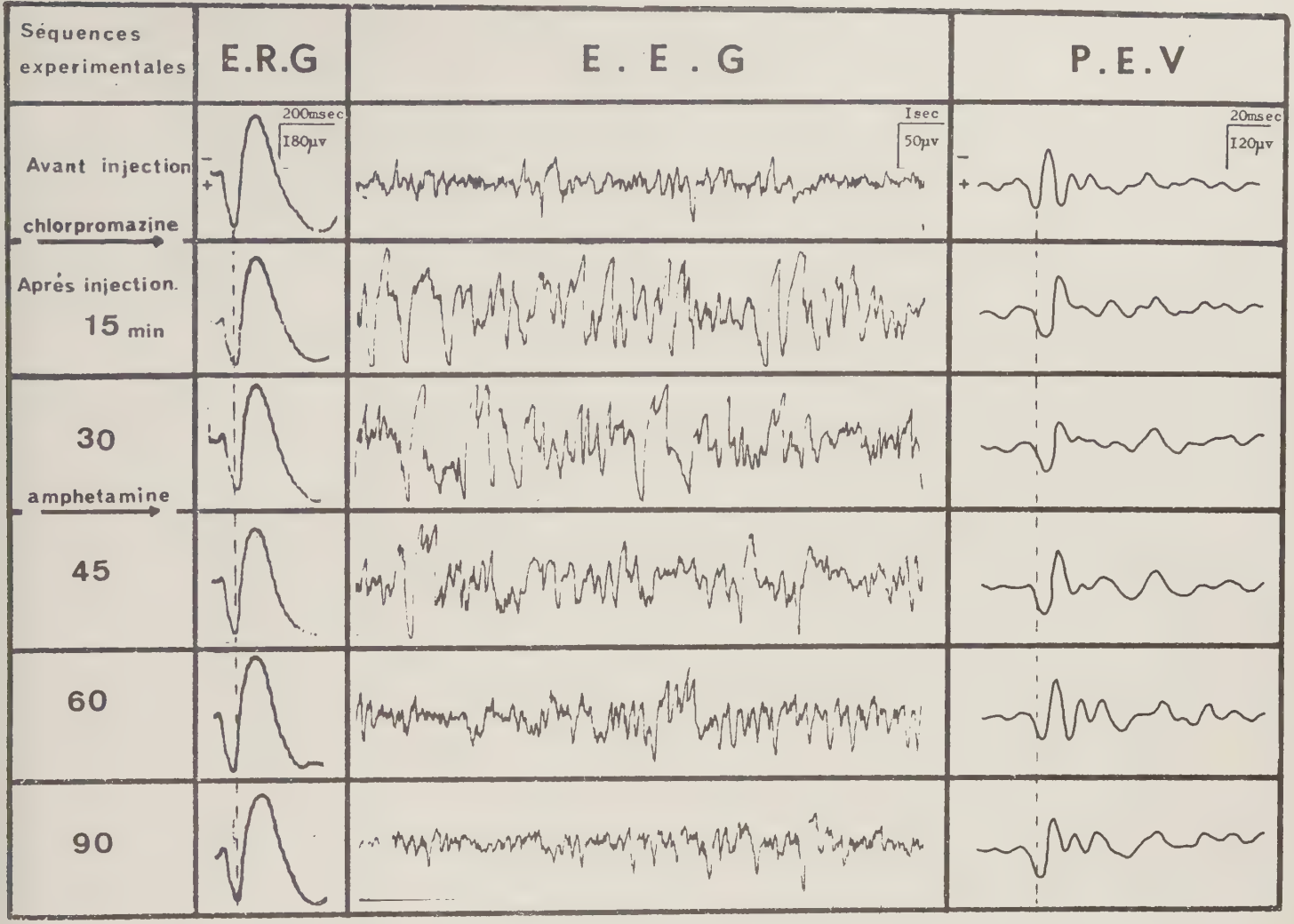
L'examen de l'E.E.G. n'a pas permis d'observer l'action désynchronisante caractéristique de l'Amphétamine que nous avons observée précédemment, le tracé demeurant haut volté avec des séquences d'ondes de 2 à 3 cycles/seconde (Figure n°32).

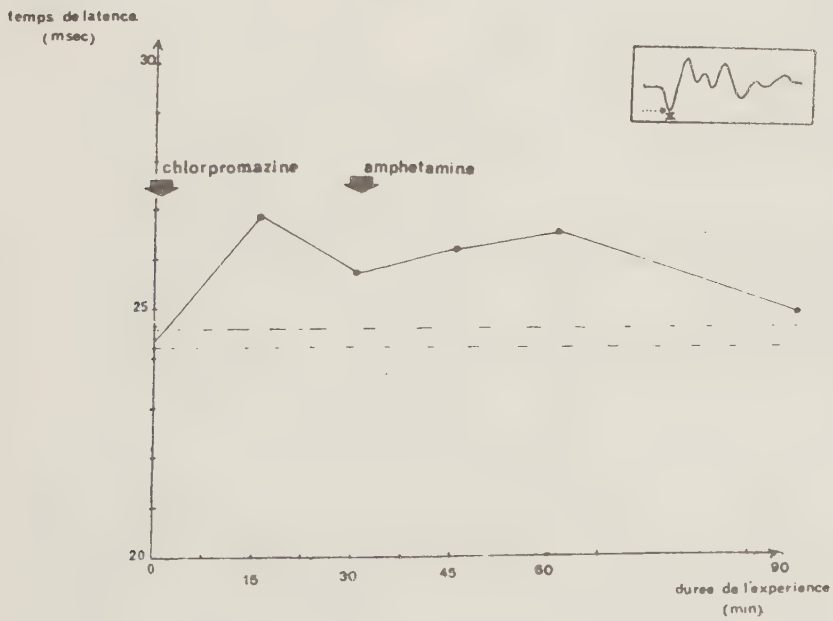
Nous avons réalisé la même expérience en utilisant une autre substance adrénergique, la D.O.P.A., à la dose de 25 mg/Kg. Un prétraitement par la chlorpromazine empêche l'action caractéristique de cette substance de se développer sur nos réponses (Figure n° 33).

1) **CHLORPROMAZINE** 2 mg/Kg

2) **AMPHETAMINE** 2 mg/Kg

Figure n° 32



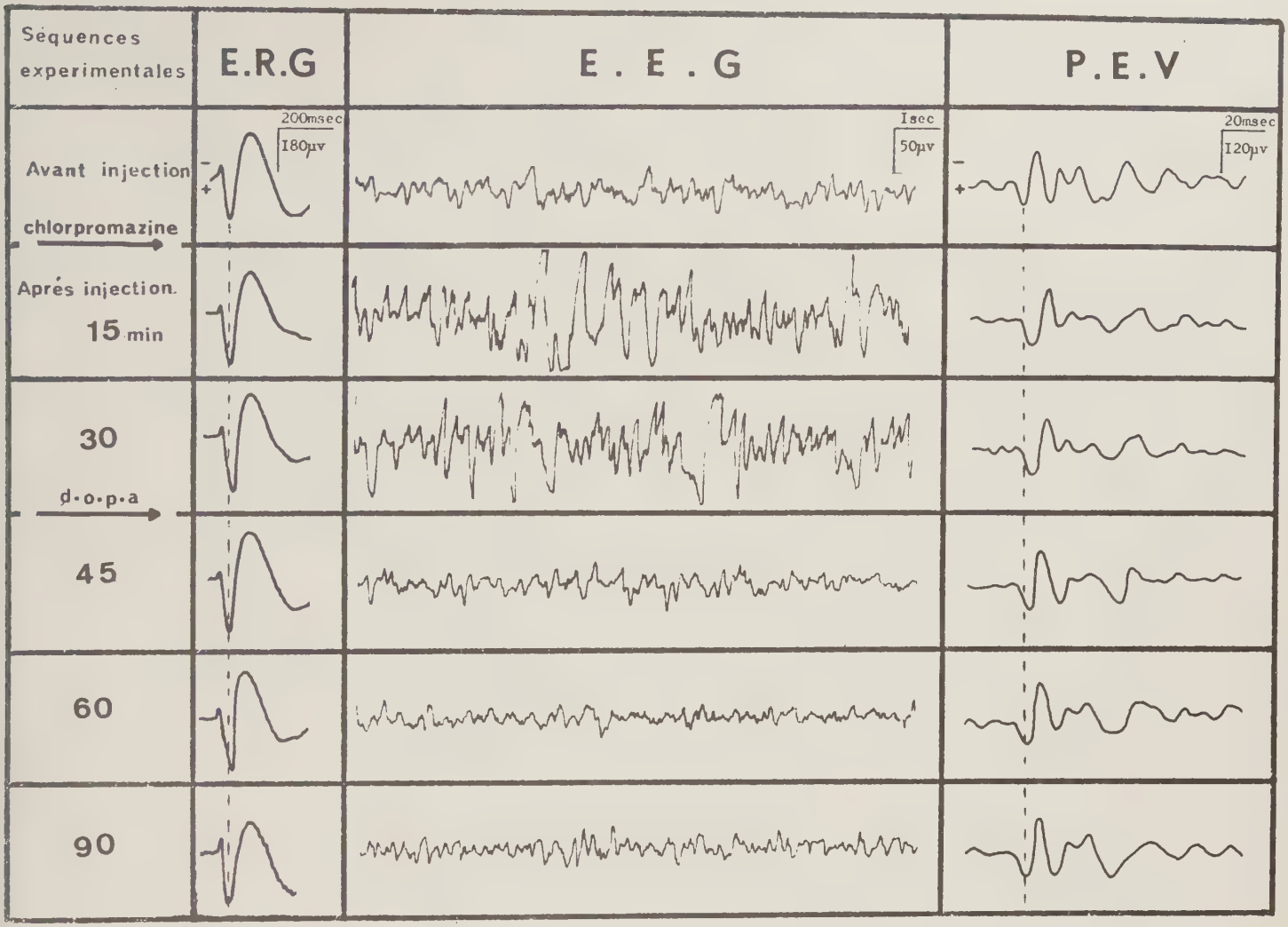


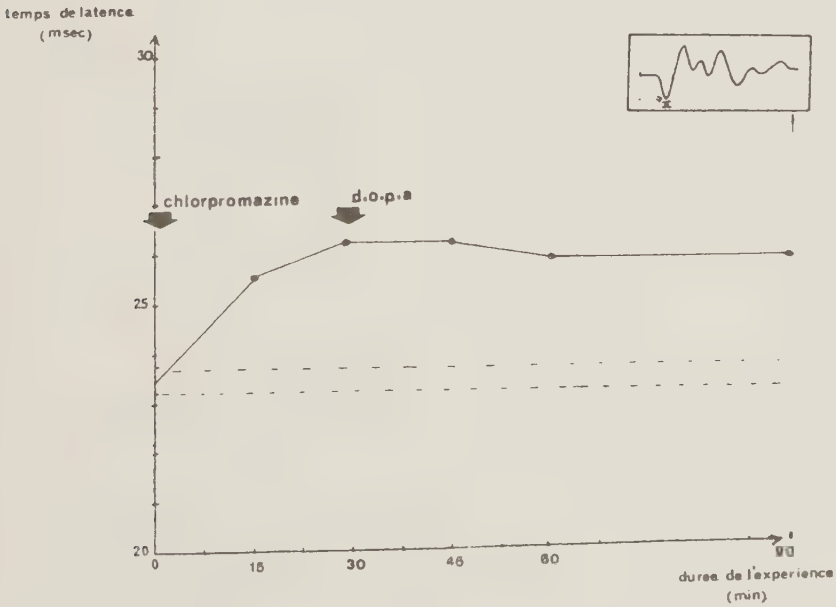
Représentation graphique des variations du temps de latence de la composante II du P.E.V, pendant la durée de l'expérience. Les traits en pointillés représentent les variations physiologiques enregistrées sur l'animal témoin.

1) CHLORPROMAZINE 2 mg/Kg

2) DOPA 25 mg/Kg

Figure n°33





Représentation graphique des variations du temps de latence de la composante II du P.E.V, pendant la durée de l'expérience. Les traits en pointillés représentent les variations physiologiques enregistrées sur l'animal témoin.

b) Niveau d'action des substances cholinergiques :

Comme pour les précédentes expériences, nous avons utilisé la chlorpromazine à la dose de 2 mg/Kg, puis nous avons injecté, à la 30ème minute, 200 µg/Kg d'Esérine. Dès son injection, l'Esérine inverse le tracé typique de la chlorpromazine en faisant apparaître une activité désynchronisée très bas voltée. L'examen de la réponse évoquée corticale montre que le temps de latence de la composante II du P.E.V. est diminué dès l'administration d'Esérine, la valeur témoin étant retrouvée vers la 60ème minute, à la différence de ce que l'on avait observé au cours des deux expériences précédentes (Figure nº 34).

Il semble que la chlorpromazine n'a pu empêcher l'action stimulante de l'Esérine de se manifester.

c) Tentative de mise en évidence de l'existence d'α et de β récepteurs au niveau du Système Nerveux Central :

Pour terminer notre étude pharmacologique, nous avons essayé d'objectiver la présence d'α et de β récepteurs au niveau d'une structure préférentiellement adrénergique, la Formation Réticulée Mésencéphalique.

Nous avons donc procédé à une expérience en trois temps :

- Action de l'Amphétamine après injection d'une substance bloquant les récepteurs α .

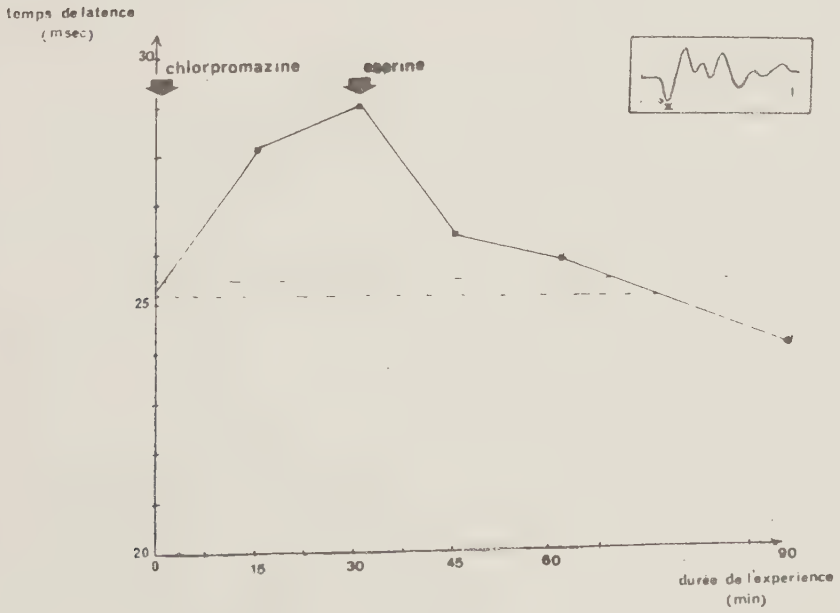
L'animal a reçu une dose de 1 mg/Kg de D.H.E. Le tracé E.E.G. et le temps de latence de la composante II sont restés dans les limites de variations du témoin. Trente

1) **CHLORPROMAZINE** 2 mg/Kg

2) **ESERINE** 200 µg/Kg

Figure n°34

Séquences experimentales	E.R.G	E . E . G	P.E.V
Avant injection chlorpromazine	200msec 180µv	1sec 50µv	20msec 120µv
Aprés injection. 15 min			
30 eserine			
45			
60			
90			



Représentation graphique des variations du temps de latence de la composante II du P.E.V, pendant la durée de l'expérience. Les traits en pointillés représentent les variations physiologiques enregistrées sur l'animal témoin.

minutes après, l'Amphétamine a été administrée à la dose de 2 mg/Kg. Son action s'est manifestée d'une part sur l'E.E.G. (désynchronisation), d'autre part sur le temps de latence (diminution), (Figure n° 35).

La D.H.E. n'a pas empêché l'action de l'Amphétamine de se développer.

● Action de l'Amphétamine après injection d'une substance bloquant les récepteurs β .

L'animal a reçu une dose de 200 μg/Kg de Pindolol. Comme nous l'avons souligné au cours de l'étude de cette substance, aucune modification n'est apparue sur nos enregistrements.

L'Amphétamine a été administrée à la dose de 2 mg/Kg. Comme dans le premier temps de cette expérience, son effet a pu être objectivé sur nos tracés (Figure n° 36).

● Action de l'Amphétamine après injection d'une substance bloquant les α et d'une substance bloquant les β récepteurs.

L'animal a reçu successivement 1 mg/Kg de D.H.E. puis, 15 minutes après, 200 μg/Kg de Pindolol. L'action conjuguée de ces deux substances n'a pas fait apparaître de modifications significatives ni dans la valeur du temps de latence de la composante II, ni sur le tracé de l'E.E.G. qui sont toujours demeurés compris dans les limites du témoin.

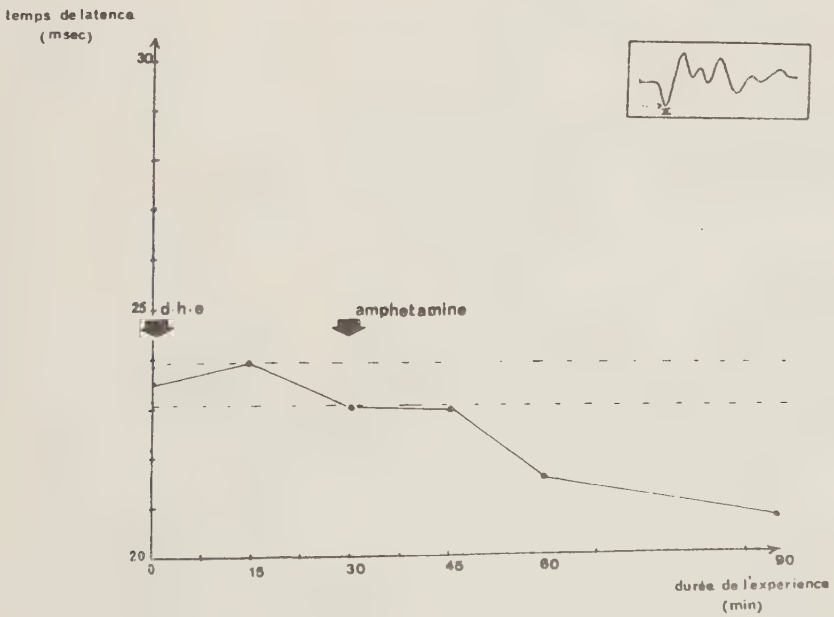
A la 30ème minute, après avoir injecté 2 mg/Kg d'Amphétamine, l'action facilitante de cette dernière substance n'a pu être mise en évidence sur les réponses enregistrées, le temps de latence de la composante II n'ayant, sur aucun animal, jamais été inférieur à la valeur témoin.

Il semble bien que l'action conjuguée de la D.H.E. et du Pindolol se soit opposée aux effets stimulants centraux de l'Amphétamine (Figure n° 37).

1) D·H·E 2 mg/kg
2) AMPHETAMINE 2 mg/kg

Figure n°35

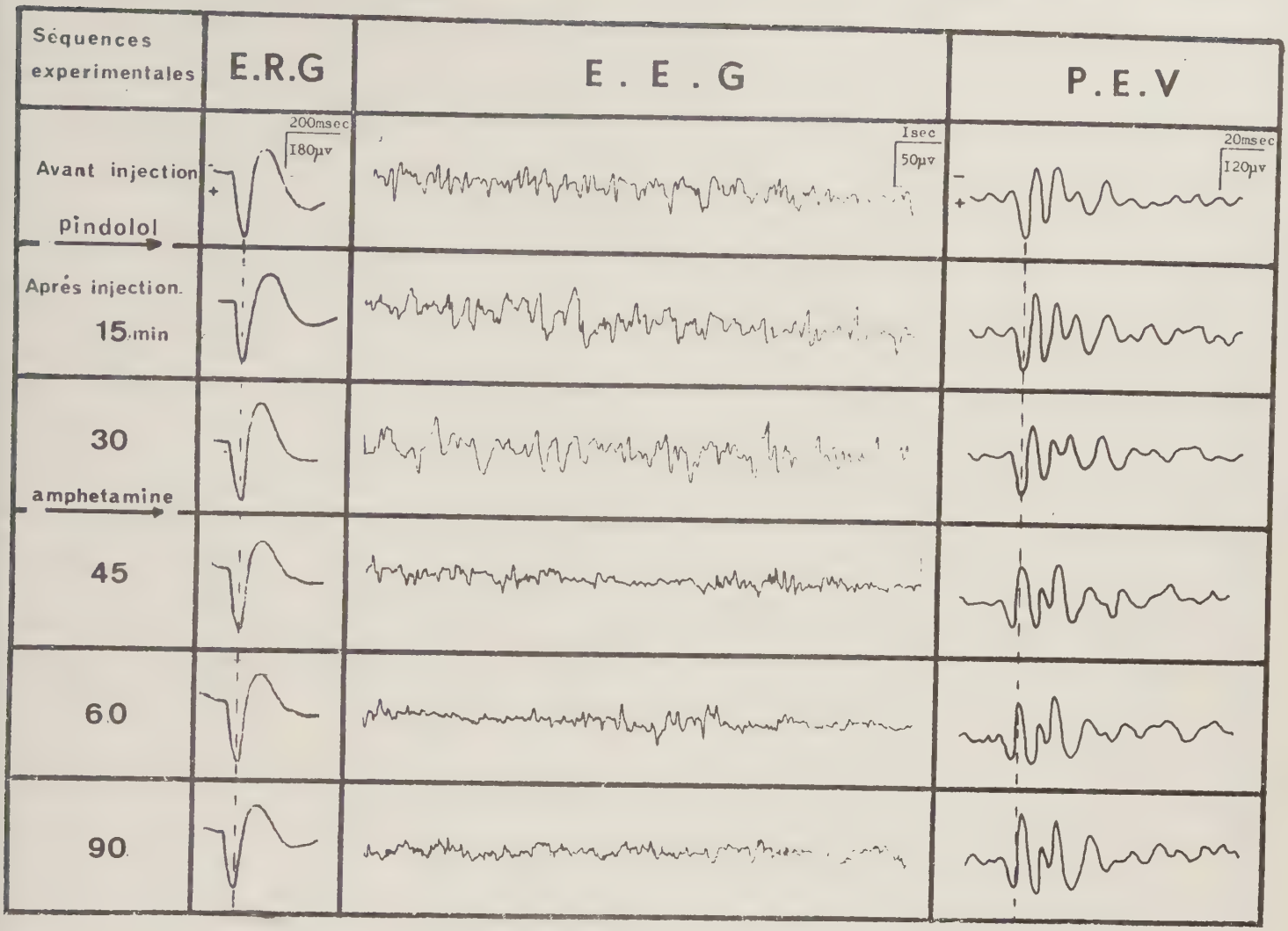
Séquences experimentales	E.R.G	E . E . G	P.E.V
Avant injection d h e	200msec I80µv	Isec 50µv	20msec I20µv
Aprés injection 15 min			
30 amphetamine			
45			
60			
90			

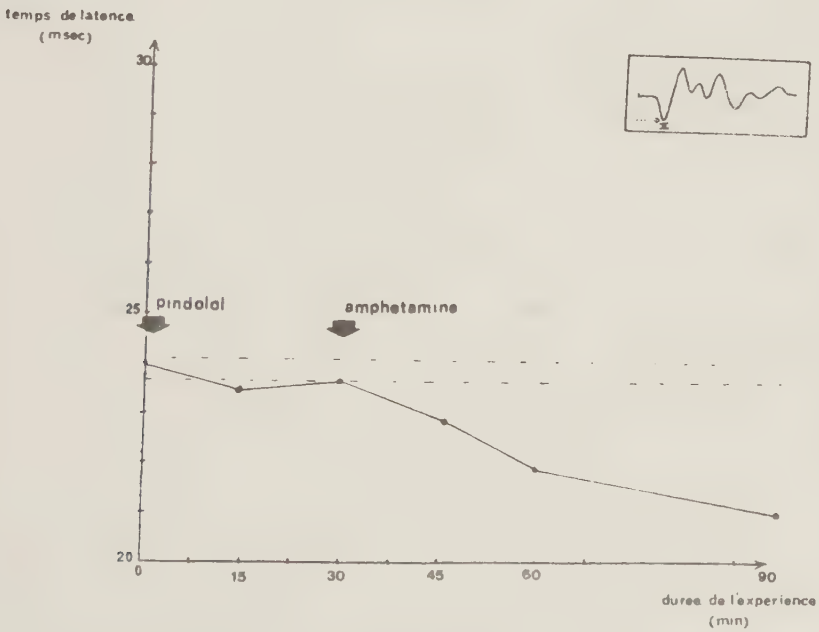


Représentation graphique des variations du temps de latence de la composante II du P.E.V, pendant la durée de l'expérience. Les traits en pointillés représentent les variations physiologiques enregistrées sur l'animal témoin.

1) PINDOLOL 200 µg/Kg
2) AMPHETAMINE 2 mg/Kg

Figure n°36

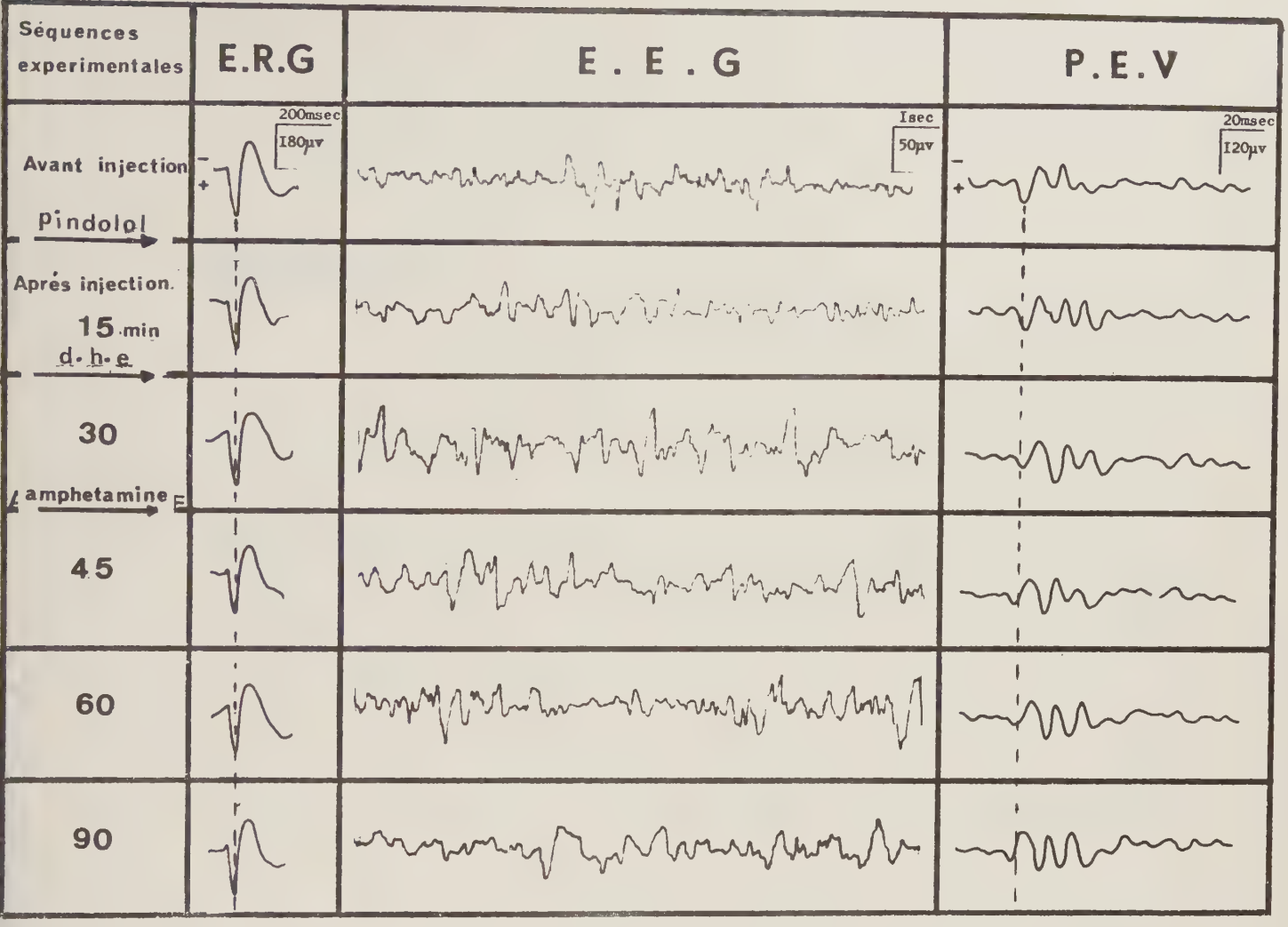


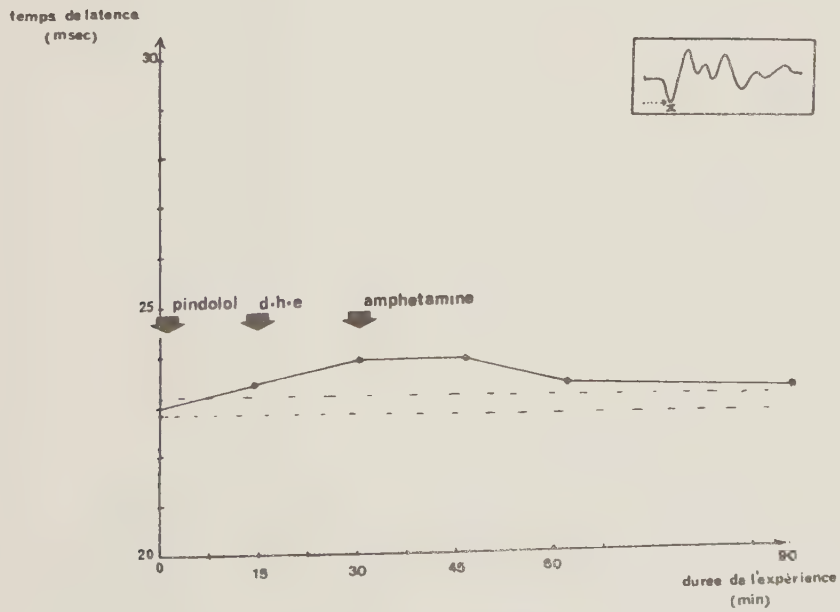


Représentation graphique des variations du temps de latence de la composante II du P.E.V, pendant la durée de l'expérience. Les traits en pointillés représentent les variations physiologiques enregistrées sur l'animal témoin.

1) **PINDOLOL** 200 µg/Kg
2) **D·H·E** 2 mg/Kg
3) **AMPHETAMINE** 2 mg/kg

Figure n°37





Représentation graphique des variations du temps de latence de la composante II du P.E.V, pendant la durée de l'expérience. Les traits en pointillés représentent les variations physiologiques enregistrées sur l'animal témoin.

DISCUSSION :

- Les expériences menées avec l'Amphétamine et la D.O.P.A. sur un animal prétraité par la Chlorpromazine font bien ressortir que l'action dépressive partielle que la Chlorpromazine exerce sur la Formation Réticulaire Mésencéphalique, empêche l'action stimulante de ces deux substances. KADZIELAWA (96), dans un travail proche du nôtre, mais pratiqué sur le chat, fait également ressortir l'antagonisme pharmacologique des effets centraux existant entre la Chlorpromazine et la D.O.P.A.

Ces expériences vont dans le sens de la tendance générale qui attribue une sensibilité adrénergique préférentielle à la Formation Réticulaire Mésencéphalique.

- La même expérience, menée cette fois avec l'Esérine, fait ressortir un niveau d'action différent de celui des précédentes substances. Les résultats obtenus confirment les travaux de BRADLEY (18) montrant, qu'à la différence de l'Amphétamine, l'Esérine exerce son action sur la préparation "cerveau isolé". Nos résultats sont également en accord avec ceux de l'expérience de STEINER (151) qui montre, sur le lapin, que, lorsque la Chlorpromazine est administrée avant l'Esérine, l'action de cette dernière sur l'E.E.G. se manifeste dès son injection.

- Tout en souhaitant rester très prudents sur l'interprétation des résultats de l'expérience faisant intervenir des α et des β bloquants, nous pouvons emettre l'hypothèse que l'action de l'Amphétamine sur la F.R.M. s'effectue par la stimulation de récepteurs α ou de récepteurs β. En-effet, ce n'est que lorsque les deux types de

récepteurs sont bloqués que l'action stimulante de cette dernière peut être empêchée. Cependant, l'interprétation des conclusions de cette expérience devra être renforcée par les résultats d'autres méthodes d'investigation avant de pouvoir lui accorder une valeur définitive.

CHAPITRE 3

APPLICATIONS A L'ETUDE DE CERTAINS MECANISMES D'ACTION TOXIQUE DE QUELQUES SUBSTANCES SUR LES S.N.C.

Dans le but de compléter ce travail, nous avons voulu utiliser certains résultats de notre étude pharmacologique pour tenter d'expliquer le mécanisme d'action de certains toxiques sur le S.N.C. Nous avons orienté notre étude sur deux substances : la diéthylamide de l'Acide Lysergique (L.S.D_{25}) et l'Alcool Ethylique dont l'action sur les fonctions visuelles est bien connue.

A: GENERALITES

- L.S.$D._{25}$:

L'antagonisme L.S.D./Sérotonine, révélé par GADDUM (65) au niveau du Système Nerveux Périphérique, n'a pu être mis en évidence au niveau du S.N.C. Cependant, FREEDMAN (62) a pu montrer que de fortes doses de L.S.D. élèvent le taux de Sérotonine dans les localisations cérébrales comme le tronc, le thalamus, l'hypothalamus, ce phénomène ne se produisant pas au niveau du cortex. Mais, seule la fraction liée de la Sérotonine est augmentée à la différence de ce que l'on observe avec le 5 H.T.P. et les I.M.A.O. où c'est la fraction libre qui

est modifiée. D'autre part, la production d'Acide 5 OH Indolacétique (5 HIA) n'est pas augmentée, ce qui va à l'encontre d'une élévation de la synthèse de la Sérotonine. Il y aurait, d'après BRENGELMAN (29), soit compétition entre le L.S.D. et la Sérotonine au niveau du récepteur, soit le L.S.D. empêcherait la secrétion synaptique de Sérotonine. Les effets centraux du L.S.D., encore mal définis, se situent, selon BRADLEY (14), au niveau du cerveau moyen, se traduisant par un mode d'action semblable à celui exercé par l'Amphétamine. De plus, ses effets se trouvent supprimés par l'administration d'Azacyclonol qui agit en bloquant la formation réticulée, ce qui amène ISBEL (92) à penser qu'il s'agirait d'une action sur cette substance. Cependant, d'autres auteurs penchent pour une action métabolique indirecte, en raison du temps d'apparition relativement lent de ses effets, soit par action sur le système tryptaminergique, soit sur le système adrénergique. En-effet, d'après HOFFER (87), le L.S.D. inhiberait la transformation Nor-Adrénaline-Nor-Métanéphrine par blocage de la Catecholoxymethyltransférase (C.O.M.T.). ETEVENON (59), étudiant plus particulièrement l'action de cette substance sur les voies optiques, pense que son point d'impact pourrait se situer au niveau du corps genouillé gauche. Le L.S.D. serait à l'origine d'une désorganisation fonctionnelle de ce relais thalamique qui l'amène au même état que le droit, alors qu'à l'état normal, une prédominance du gauche sur le droit est constatée. Cette observation va dans le sens de celle rapportée par Mc KAY (113) qui souligne une influence sélective du L.S.D. sur le noyau géniculé latéral du chat.

- ALCOOL ETHYLIQUE :

Le mécanisme d'action de l'Ethanol a surtout été l'objet d'interprétation d'ordre biochimique et métabolique, le foie étant considéré comme l'organe cible. Cependant, l'oxydation, que subit l'Ethanol au niveau du foie en Acétaldéhyde et en Acétate, s'accompagne d'actions indirectes à d'autres niveaux

de l'organisme, plus particulièrement sur les structures nerveuses centrales ainsi que sur la transformation de certains médiateurs chimiques.

MENDELSON (116) suggère que les structures du cerveau moyen sont plus sensibles à l'action de l'alcool que le cortex. HIMWICH (86) montre que le cortex primaire somato-sensoriel est moins sensible que la formation réticulée aux effets dépresseurs de l'alcool, alors qu'il constate l'inverse pour les aires corticales associatives. De plus, selon KLINGMAN (102), l'administration en aigue d'Ethanol s'accompagnerait d'une décharge accrue d'Adrénaline. Selon l'hypothèse formulée par DAVIS (50), l'Ethanol interférerait avec le métabolisme des catécholamines par compétition de substrat vis-à-vis de l'Aldéhyde Déshydrogénase : l'Acétaldéhyde provenant de l'Ethanol prendrait la place du dérivé aldéhydé produit par l'action de la M.A.O. sur l'amine, bloquant ainsi le processus de dégradation des catécholamines.

B: RESULTATS EXPERIMENTAUX

- L.S.D.$_{25}$ - (Figures 38 et 38 bis) :

Nous avons administré à notre préparation le **L.S.D.**$_{25}$, à la dose de 30 μg/Kg, par voie intra-veineuse. Deux lapins sur les sept expérimentés ont manifesté un état d'agitation se traduisant par une mastication et quelques tremblements des membres.

L'examen détaillé de l'E.R.G. fait apparaître certaines modifications dans l'amplitude et le temps de latence de l'onde "b". Vers la 50ème minute, une élévation significative d'amplitude de cette onde se manifeste, dont l'effet se prolonge au delà des deux heures d'expérience. Ce phénomène s'accompagne d'une diminution progressive du temps de latence de l'ordre de plusieurs millisecondes. Il nous faut de plus signaler que trois lapins ont présenté un nystagmus oculaire au cours de la première heure.

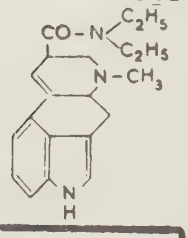
L'activité électrique corticale laisse apparaître un tracé régulier, désynchronisé, de très faible amplitude et de très grande fréquence.

Le P.E.V. subit vers la 50ème minute une diminution progressive et de longue durée du temps de latence de la composante II, de l'ordre de 1,5 msec. L'examen des amplitudes fait ressortir une élévation portant sur les composantes post-primaires. Nous avons pu constater, au cours d'une expérimentation, que ce phénomène se prolongeait 4 heures après l'injection, temps au delà duquel il nous a paru difficile de maintenir l'animal dans nos conditions expérimentales.

L'E.K.G. se caractérise par une tachycardie modérée persistant pendant toute la durée d'action du L.S.D.

Poursuivant cette étude, nous avons prétraité la préparation par une dose de 2 mg/Kg de chlorpromazine puis, 30 minutes après, nous avons administré 30 μg/Kg de L.S.D.$_{25}$. Dès la 15ème minute, apparaît sur le tracé E.E.G. des ondes lentes et amples de 2 à 3 cycles/seconde. L'E.R.G. ne subit pas de modification significative. Le temps de latence de la composante II du P.E.V. est augmenté.

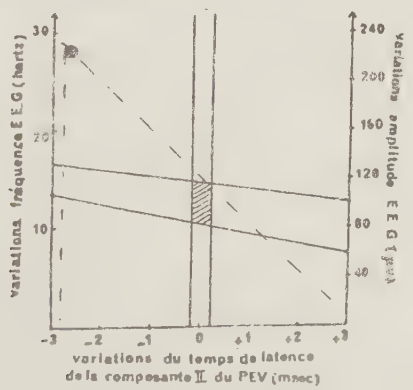
L'injection de L.S.D. à la 30ème minute ne modifie pas l'effet observé sous chlorpromazine. L'E.R.G. demeure identique au témoin, une baisse d'amplitude non significative étant notée à la 20ème minute. L'activité électroencéphalographique ne laisse pas apparaître l'image électrique caractéristique du L.S.D. Le temps de latence de la composante II du P.E.V. reste toujours supérieur aux valeurs témoins, le L.S.D. n'ayant pu induire la facilitation qu'il exerce normalement sur cette réponse (Figure n° 39).



L.S.D $_{25}$ 30 µg/Kg

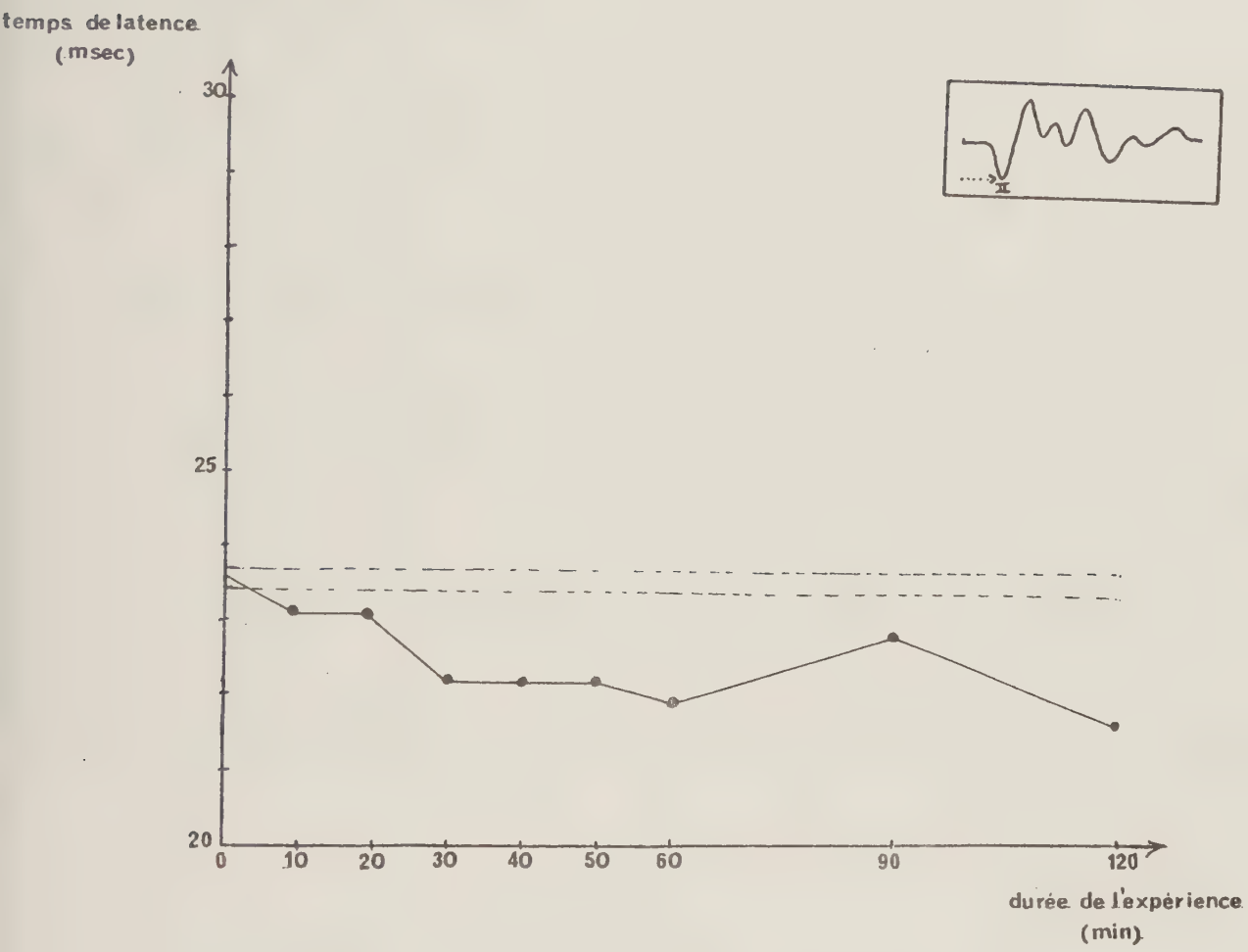
Figure n°38

Séquences experimentales	E.R.G	E . E . G	P.E.V
Avant injection	200msec 180µv	1sec 50µv	20msec 120µv
Après injection. 10.min			
20			
30			
40			
50			
60			
90			
120			



L.S.D $_{25}$ 30 µg/Kg

Figure n°38 bis

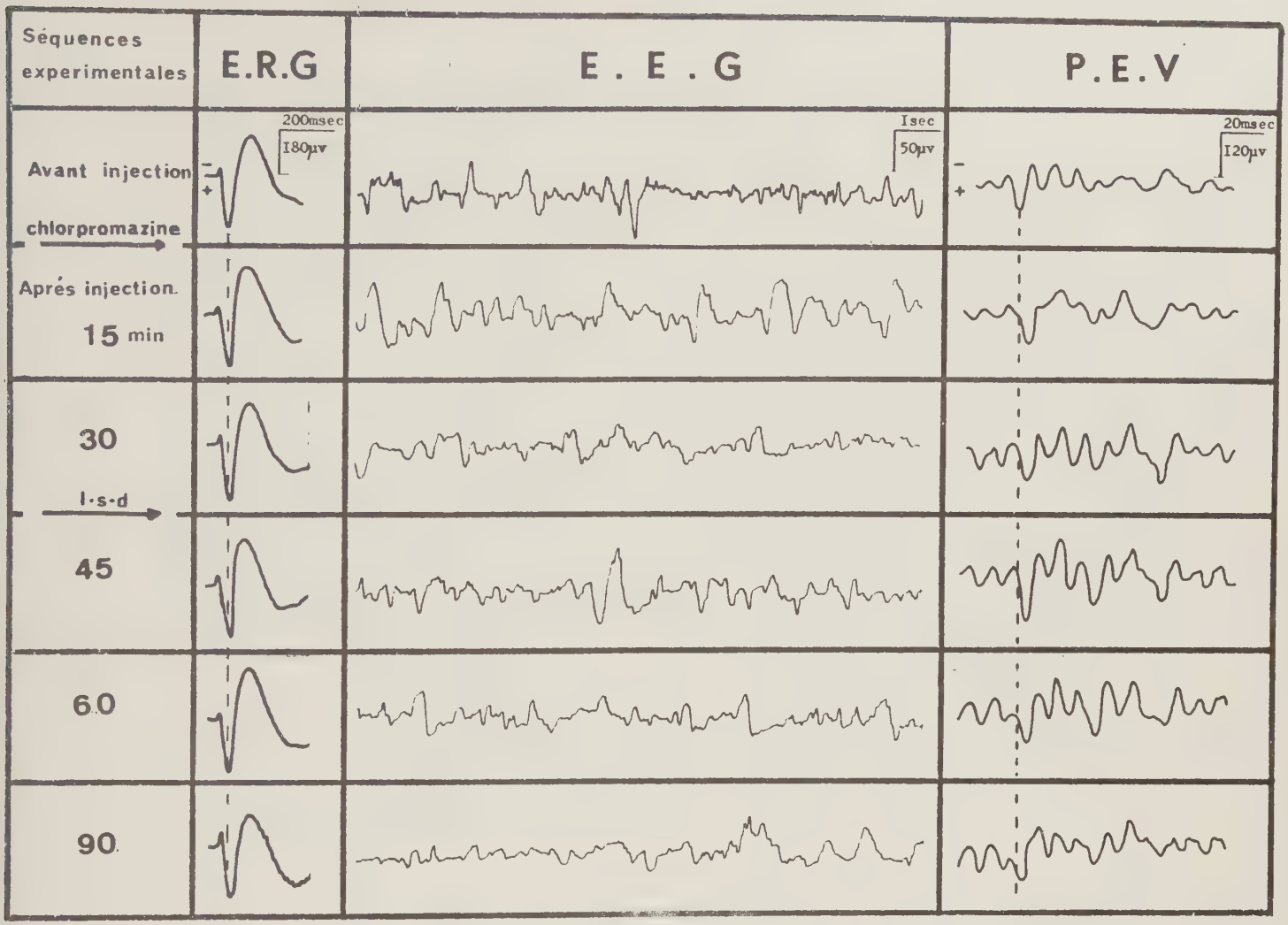


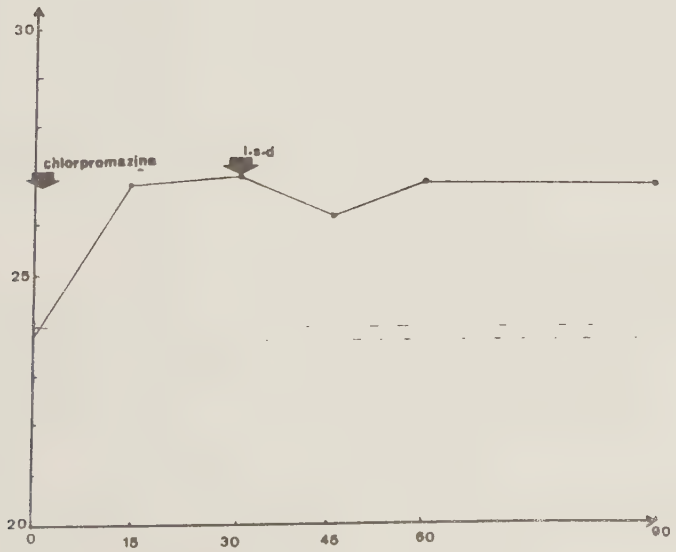
Représentation graphique des variations du temps de latence de la composante II du P.E.V, pendant la durée de l'expérience. Les traits en pointillés représentent les variations physiologiques enregistrées sur l'animal témoin.

1) CHLORPROMAZINE 2 mg/kg

2) L.S.D 25 30 µg/Kg

Figure n°39





Représentation graphique des variations du temps de latence de la composante II du P.E.V, pendant la durée de l'expérience. Les traits en pointillés représentent les variations physiologiques enregistrées sur l'animal témoin.

- ALCOOL ETHYLIQUE - (Figures 41 et 41 bis)
(Figures 42 et 42 bis)

L'Ethanol a été administré en perfusion lente à plusieurs dosages différents. Afin de pouvoir quantifier le degré d'imprégnation alcoolique, il nous a fallu au préalable établir, d'une part la courbe d'alcoolémie du lapin en fonction de la quantité administrée, d'autre part la courbe d'alcoolémie en fonction du temps (Figure n° 40). Pour cela, nous avons préparé une série d'animaux non anesthésiés afin de permettre d'effectuer des prélèvements sanguins au niveau de la veine fémorale. L'alcool dilué avec du sérum physiologique a été perfusé dans la veine marginale de l'oreille, à des concentrations variant de 115 mg/ml à 282 mg/ml, avec un débit fixé de manière telle que, pour chaque expérience, l'alcool soit administré dans les cinq premières minutes. Le premier prélèvement est effectué à la 10ème minute après le début de la perfusion. Le dosage de l'alcool dans le sang est réalisé selon la méthode chimique de TRUHAUT et BOUDENE (161).

Quelle que soit la dose d'alcool injectée, nous n'avons pas remarqué de modifications dans la réponse E.R.G.

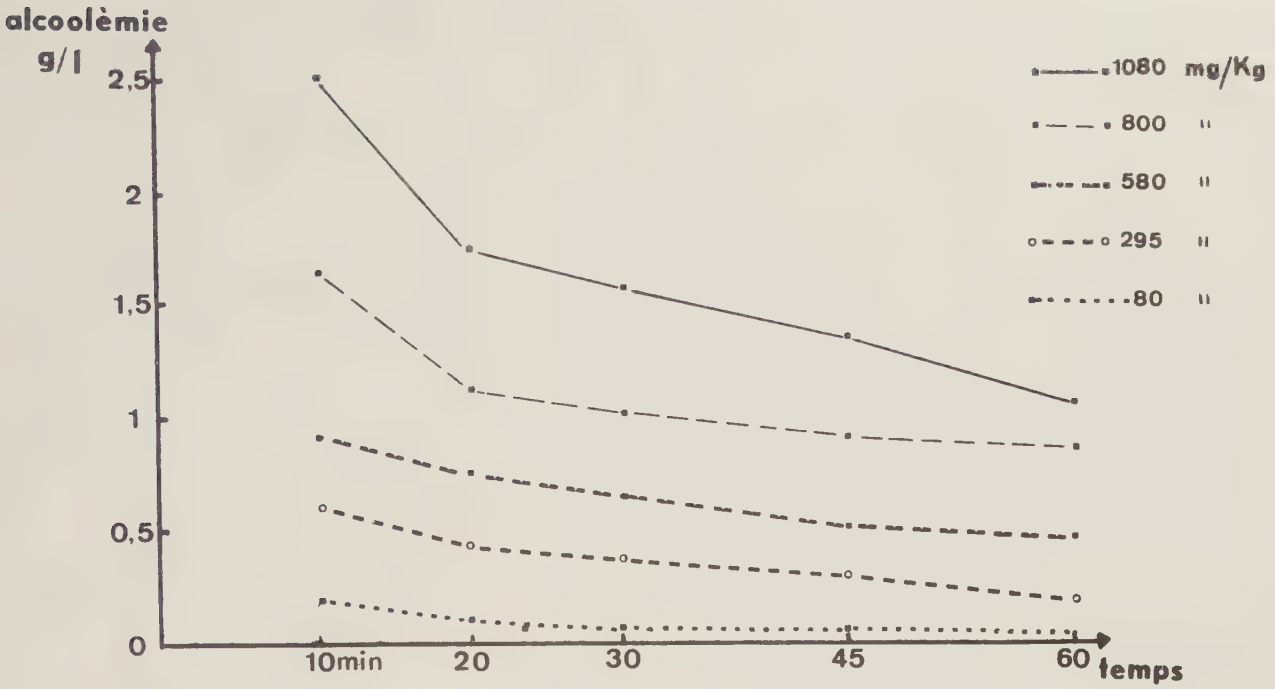
L'E.E.G. subit, en fonction du temps et de la dose, des perturbations importantes. D'une manière générale, on peut dire que l'imprégnation aiguë alcoolique s'accompagne de l'apparition d'ondes lentes de 2 à 3 cycles/seconde, de grande amplitude, évoluant progressivement vers un tracé désynchronisé, parallèlement à la baisse de l'alcoolémie.

Le P.E.V. demeure très différent selon la dose administrée. Pour une quantité d'alcool de 500 mg/Kg, ce qui correspond approximativement à une alcoolémie de 1 g/l, une diminution significative du temps de latence de la composante II de l'ordre

de 1,5 à 2 msec est observée vers la 30ème et 40ème minute. L'amplitude de cette composante se trouve diminuée en fonction du temps, à la différence des post-primaires qui ne subissent pas de changements importants.

Par contre, à la dose de 1 g/Kg, c'est-à-dire correspondant à une alcoolémie voisine de 2 g/l, qui, selon LE BRETON (106), mettrait en oeuvre tout le potentiel métabolique de l'organisme vis-à-vis de l'Ethanol, l'image de la réponse évoquée corticale est toute différente. Le temps de latence de la composante II se trouve allongé d'environ 2 msec de manière significative, de la 20ème à la 40ème minute. D'autre part, une diminution importante d'amplitude de l'ensemble de la réponse évoquée corticale est observée, portant surtout sur les composantes post-primaires.

L'E.K.G. laisse apparaître une très légère tachycardie après le début de la perfusion avec un retour rapide au rythme initial.



qté alcool mg/Kg	alcoolémie (g/l)				
	10 min	20	30	45	60
80	0,20	0,15	0,10	0,07	0,05
295	0,60	0,40	0,35	0,27	0,22
580	0,82	0,70	0,65	0,60	0,50
800	1,60	1,15	1,05	0,90	0,85
1150	2,50	1,72	1,55	1,37	1,12

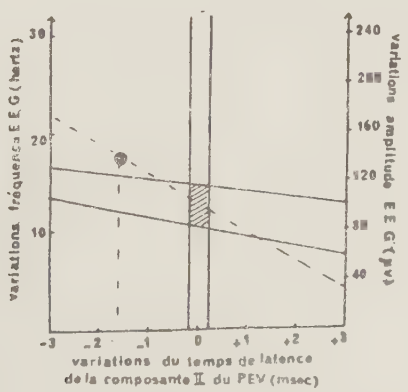
Figure n° 40

CHUTE DE L'ALCOOLEMIE DU LAPIN EN FONCTION DU TEMPS.

ETHANOL 500 mg/Kg C_2H_5OH

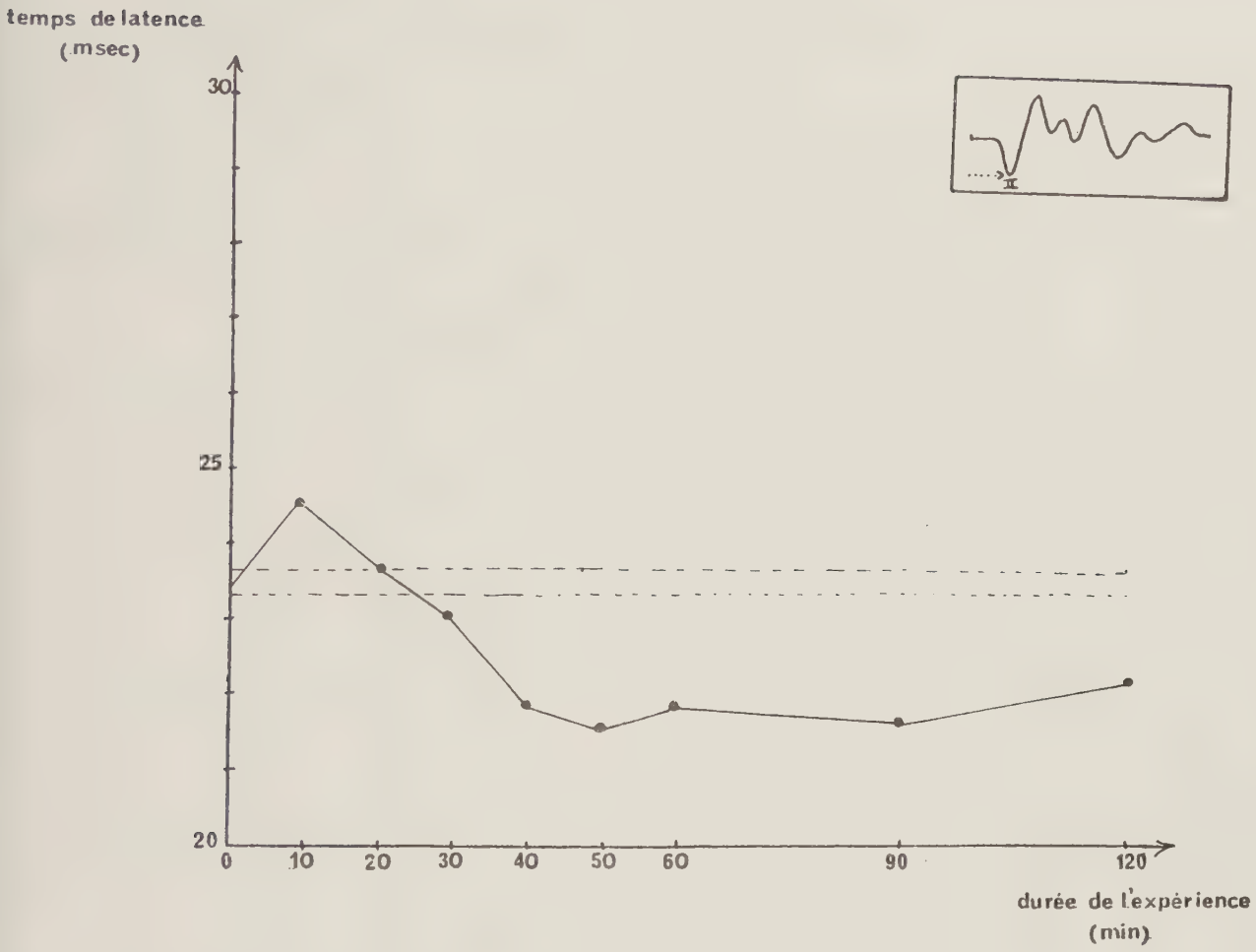
Figure n°41

Séquences experimentales	E.R.G	E . E . G	P.E.V
Avant injection	200msec 180µv	1sec 50µv	20msec 120µv
Aprés injection. 10.min			
20			
30			
40			
50			
60			
90			
120			



ETHANOL 500 mg/Kg

Figure n°41bis

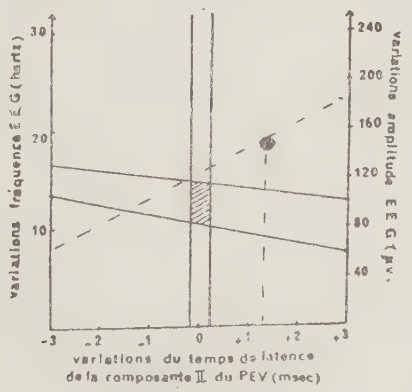


Représentation graphique des variations du temps de latence de la composante II du P.E.V, pendant la durée de l'expérience. Les traits en pointillés représentent les variations physiologiques enregistrées sur l'animal témoin.

ETHANOL 1 g/Kg C_2H_5OH

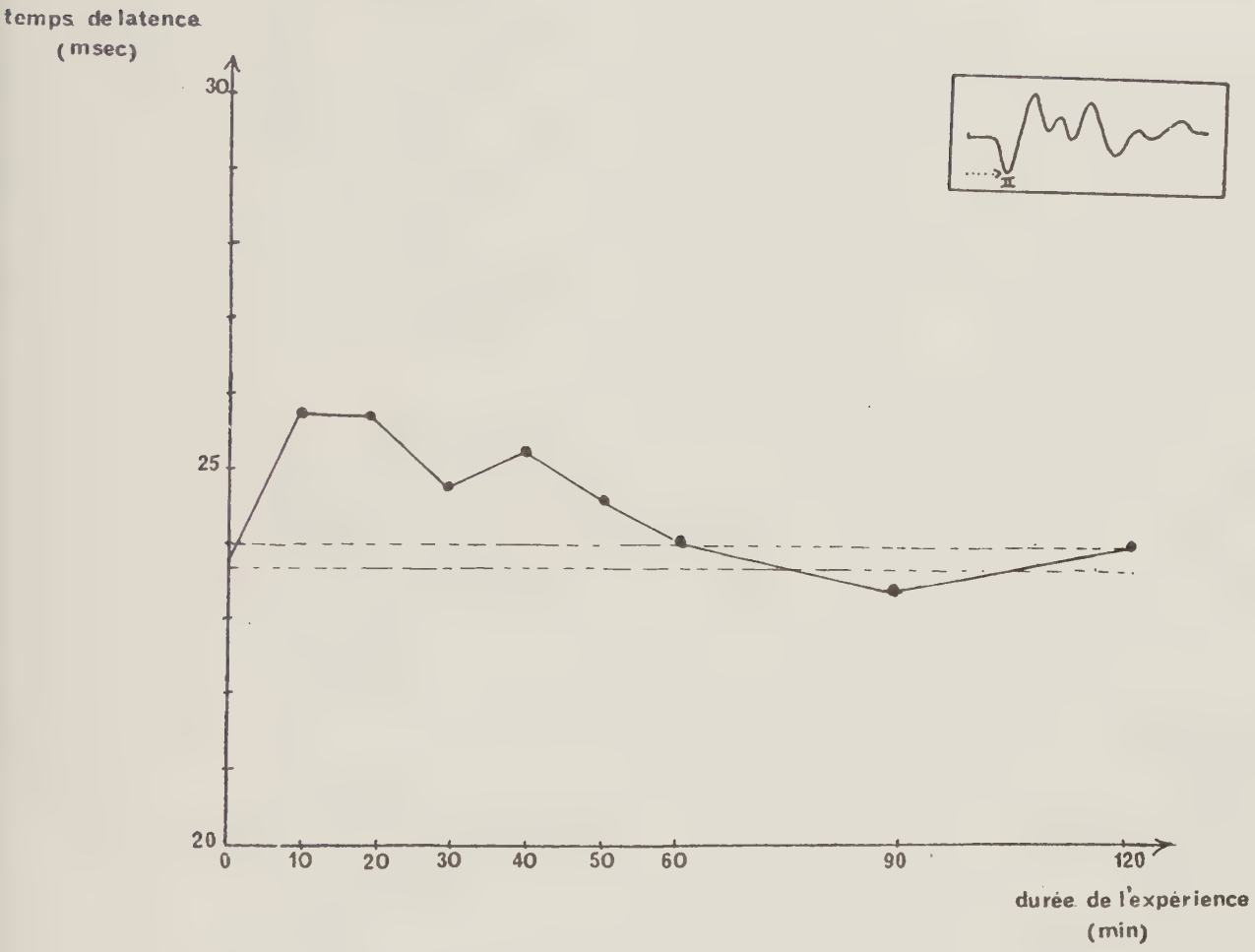
Figure n° 42

Séquences experimentales	E.R.G	E . E . G	P.E.V
Avant injection	200msec 180µv	1sec 50µv	20msec 120µv
Après injection. 10 min			
20			
30			
40			
50			
60			
90			
120			



ETHANOL 1 g/Kg

Figure n°42bis



Représentation graphique des variations du temps de latence de la composante II du P.E.V, pendant la durée de l'expérience. Les traits en pointillés représentent les variations physiologiques enregistrées sur l'animal témoin.

DISCUSSION :

- Le L.S.D. se révèle être une des rares substances parmi celles que nous avons expérimentées ayant un effet sur l'E.R.G. MOURIZ-GARCIA (123) signale chez le chat peu de changements significatifs de l'E.R.G. ; seule une légère augmentation de l'onde "b" pouvant être notée. APTER (4) rapporte une augmentation des potentiels E.R.G. résultant d'une stimulation photique.

En ce qui concerne le P.E.V., PURPURA (130) signale une augmentation des réponses évoquées visuelles au niveau du corps genouillé latéral et du cortex. De son côté, VALDMAN (164) observe une diminution de la réponse primaire du cortex optique. Au cours d'observations cliniques, SHAGASS (141) rapporte une augmentation d'amplitude de l'activité rythmique tardive.

Toutes les études portant sur le Potentiel Evoqué Auditif, après administration de L.S.D., vont dans le sens d'une atténuation de l'amplitude des différents potentiels comme le soulignent KILLAM (100), PURPURA (130) et HERZ (81).

Il ressort de cette analyse que le L.S.D. agit sur l'ensemble des voies optiques et de la rétine puisque les paramètres de l'E.R.G. se trouvent modifiés après administration de cette substance, de même que les réponses enregistrées au niveau des relais thalamiques. D'autre part, les observations que nous rapportons sur la réponse évoquée corticale rappelle celles déjà effectuées lors de l'étude de substances ayant une action au niveau réticulaire comme l'Amphétamine. De plus, l'expérience que nous avons menée sur un animal prétraité par la Chlorpromazine permet d'apporter un élément supplémentaire à ceux qui pensent

que l'action centrale du L.S.D. s'exerce par l'intermédiaire d'une stimulation de la F.R.M., comme SMITH (143), Mc LEAN (114) et ISBELL (92). Cependant, il demeure encore de nombreuses inconnues notamment celle qui consiste à savoir si l'effet rétinien précède ou non l'effet central, ce que nos expériences n'ont pu montrer de manière significative.

- Le choix de l'alcool éthylique nous a permis d'observer un toxique ayant des effets pharmacologiques opposés selon la dose administrée.

En ce qui concerne l'E.R.G., nous n'avons jamais observé la disparition de l'onde "a", signalée dans la littérature, ni une augmentation d'amplitude significative de l'onde "b", comme le rapporte LEWIS (107).

A la dose modérée de 500 mg/Kg, l'alcool se révèle être une substance douée de propriétés stimulantes vis-à-vis des structures nerveuses centrales et plus particulièrement la F.R.M. Cette constatation va d'ailleurs dans le sens de celles formulées par KALANT (98) et HIMWICH (86) qui considèrent que le système activateur ascendant est très sensible à l'action de l'éthanol, ce qui permet en outre d'apporter une preuve supplémentaire à l'hypothèse de DAVIS (50) concernant les perturbations du catabolisme de l'Adrénaline observées chez les alcooliques.

La dose plus élevée de 1 g/Kg, laisse apparaître que l'alcool peut également avoir des effets sédatifs, voir même anesthésiques sur les centres nerveux. Les enregistrements P.E.V. obtenus à cette dose sont dans la perspective de ceux apparaissant sous Chlorpromazine, avec notamment l'augmentation du temps de latence et la baisse d'amplitude

des différentes composantes, surtout post-primaires. LEWIS (107), GROSS (75) et NAKAI (124) rapportent également cette baisse d'amplitude des réponses évoquées après administration d'Ethanol. DI PERRI (53) signale également une baisse d'amplitude du potentiel évoqué visuel cortical, consécutive à l'administration d'une dose de 1 g/Kg d'alcool éthylique à un chat. Il ne note cependant pas de modification portant sur les temps de latence.

Il nous a paru intéressant d'associer à nos résultats ceux obtenus par GRENELL (74) qui montre que la réponse évoquée corticale à une stimulation auditive est augmentée par injection intra-veineuse d'alcool à faible dosage, mais déprimée pour des quantités plus élevées.

La différence dans la réponse centrale observée, selon la dose, fait bien ressortir l'action pharmacologique polymorphe que la plupart des auteurs s'accordent à reconnaître à cette substance, stimulante à faible dose, dépressive et anesthésique à forte dose, par action sur la F.R.M.

CONCLUSIONS GENERALES

Dans le but d'essayer de déterminer sur l'animal, par des informations quantitatives plus précises que celles données par l'électroencéphalogramme, le niveau d'action centrale d'une nouvelle molécule, nous avons décrit une technique simple utilisant la méthode du Potentiel Evoqué. Le système sensoriel choisi est la vision. Nous enregistrons sur le lapin non anesthésié les variations de la réponse périphérique électrorétinographique (E.R.G.) et la réponse centrale evoquée (P.E.V.) à une stimulation photique. Parallèlement, l'étude de l'électroencéphalogramme (E.E.G.) est menée. Tout notre travail repose sur les variations du temps de latence de l'onde "b" de l'E.R.G. et de la première déflexion positive II du P.E.V., correspondant à la réponse de la voie spécifique directe. Toutes nos mesures ont pu être appréciées avec une précision de 0,3 msec.

Afin de pouvoir tenter de déterminer l'origine des variations observées sur nos réponses, une étude pharmacologique a été nécessaire, faisant appel à l'utilisation des substances qui agissent plus ou moins directement sur les structures non spécifiques sous corticales responsables de la régulation des niveaux de vigilance du cerveau.

L'administration d'anesthésique nous a permis de bien isoler dans la réponse évoquée corticale, la partie résultant de la mise en jeu de la voie spécifique (composante II). Celle-ci, de plus, subit un contrôle de la

part de structures sous jacentes qui sont en partie à l'origine des autres ondes constituant le P.E.V.

L'administration de substances excitant les systèmes sympathiques (D.O.P.A. - Amphétamine) et cholinergiques (Esérine) ont permis de montrer le rôle primordial joué par les structures réticulaires mésencéphaliques et thalamiques. En règle générale, une désynchronisation de l'E.E.G. s'accompagne d'une diminution du temps de latence de la composante II, l'effet inverse étant observé lors de la synchronisation du tracé. Seules deux substances parmi celles testées font exception : la Caféïne et la Cocaïne.

Le système tryptaminergique, par les réponses variées qu'il nous a données, semble intervenir de manière différente, ce qui peut aller dans le sens de la notion de modulateur que veulent bien lui attribuer la plupart des auteurs.

Poursuivant notre étude, nous avons exploré de manière plus fine, les mécanismes réglant les niveaux de vigilance du S.N.C. en réalisant de petites "dissections pharmacologiques" par combinaison de plusieurs substances. Le blocage de la formation réticulaire mésencéphalique par la chlorpromazine empêche la manifestation des effets de l'Amphétamine et de la D.O.P.A. Par contre, l'action de l'Esérine peut encore se développer. On peut donc penser que le lieu de l'action stimulante de l'Esérine se situe à un niveau différent de celui de l'Amphétamine, probablement thalamique puisque ces dernières structures sont préférentiellement cholinergiques.

Ces diverses expériences font ressortir qu'une excitation pharmacologique centrale peut faire intervenir

plusieurs mécanismes distincts :

- la voie de la formation réticulée mésencéphalique (Amphétamine - D.O.P.A.) ;
- la voie du système thalamique diffus (Esérine) ;
- la mise en jeu directe du cortex (Caféïne - Cocaïne).

Bien que ne nous ayant pas donné de résultats très probants, l'étude des substances agissant sur les α et β récepteurs nous a cependant permis d'avancer l'hypothèse de l'existence de ces récepteurs au niveau de la F.R.M., puisque la facilitation de l'Amphétamine s'observe malgré l'administration préalable d'un α ou d'un β bloquant, alors qu'elle disparait lorsqu'ils sont réunis.

Enfin, dans un dernier chapître, nous avons cherché à préciser le mécanisme d'action toxique sur le S.N.C. de deux substances dont les effets sur les fonctions visuelles sont bien connus.

- L'étude du L.S.D.$_{25}$ nous a permis de faire deux constatations : la réponse E.R.G. est modifiée sous l'action de cette substance qui est à l'origine d'une diminution importante du temps de latence. Il en est de même pour la réponse centrale, sa variation se faisant dans le sens de celle observée sous Amphétamine, et, de plus, antagonisée par un prétraitement de l'animal par la Chlorpromazine. Les effets stimulants observés avec le L.S.D. semblent être d'origine réticulaire.

- L'administration d'Ethanol a fait apparaître, à faible dose, une diminution du temps de latence de la réponse centrale, l'inverse se produisant pour une forte dose, ce qui permet de faire ressortir le grand polymorphisme de l'action pharmacologique et toxique de cette substance.

Ce travail se propose d'utiliser l'E.R.G. et le P.E.V. dans l'analyse pharmacologique et toxicologique de l'action d'une nouvelle molécule sur le Système Nerveux Central. Il offre, en outre, la possibilité de déterminer l'influence du fonctionnement des structures sous corticales non spécifiques sur la mise en jeu de la voie spécifique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - ADACHI K.

The effects of reduced blood flow on the E.R.G. and V.E.R. in rabbits.
Influence of ligation of the bilatéralscommon carotid arteres and bilateral vertebral arteres.
Acta. Soc. Ophtal. Jap. 1968 72 189-193

2 - AHLQUIST R.P.

A study of adrenotropic receptors
Amer. J. Physiol. 1948 153 586-600

3 - APRISON M.H.

Research approaches to problems in mental illness , brain neurohumor.
Enzymes systems and behavior.
Progress in Brain Research 1965 16 48-80

4 - APTER J.T. - PFEIFFER C.

The effects of the hallucinogenic drug L.S.D.$_{25}$ and Mescalin on the electrorétinogram.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1957 66 508-514

5 - AXELROD J.

The uptake and release of catecholamines and the effect of drugs.
Progress in brain Research 1964 8 81-89

6 - AXELROD J.

Nor-Adrenaline : Fate and control of its biosynthesis
Science 1971 173 598-603

7 - BERGAMINI L. - BERGAMASCO B. - MOMBELLI A.M.

Variations du P.E.V. chez l'homme provoquée par les modifications du diamètre pupillaire et de l'état d'activation cortical avec référence particulière aux phénomènes d'habituation, d'attention, de distraction.
J. Physio (Paris) 1966 58 671-685

8 - BESSON J.M. - ALLEGRE G.

Comparaison de l'influence des hypotenseurs pharmacologiques et mécaniques sur l'amplitude des activités évoquées de diverses structures corticales et sous corticales chez le chat éveillé.
J. Physio. (Paris) 1964 56 536

9 - BESSON J.M. - ALEONARD P.

Variations d'amplitude des activités évoquées corticales et thalamiques sous l'influence de modifications ventilatoires
J. Physio. (Paris) 1965 57 227-228

10 - BICKFORD R.G.

Cortical response to light in the unanesthetized rabbit.
Fed. Proc. 1949 8 11

11 - BOHDANECKY Z. - RADIL-WEISS T. - KREKULE I.

Visual evoked potentiels in rabbits after restropontine brain stem transaction.
Physio. Bokemoslov 1970 19 89-95

12 - BONNET V. - BREMER P.

Action du potassium, du calcium, de l'acétylcholine sur les activités électriques spontanées et provoquées de l'écorce cérébrale.
C.R.Soc. Bio. 1937 126 1271-1274

13 - BONVALLET M. - DELL P. - HIEBEL G.

Tonus sympathique et activité électrique corticale.
E.E.G. Clin. Neurophysio. 1954 6 119-144

14 - BRADLEY P.B. - ELKES J.

The effect of amphetamine and lysergic acid diethylamide on the brain of the conscious cat.
J. Physio. (London) 1953 120 13-15

15 - BRADLEY P.B.

The central action of certain drugs in the relation to the reticular formation of the brain.
In Psychotropic drugs
ed. by GARATTINI S. and GHETTI.V. Elsevier 1957 205-216

16 - BRADLEY P.B. - HANCE A.J.

The effect of chlorpromazine and methopromazine in the electrical activity of the brain in the cat.
E.E.G. Clin. Neurophysio. 1957 2 191-215

17 - BRADLEY P.B. - ELKES J.

The effects of some drugs on the electrical activity of the brain.
Brain 1957 80 77-117

18 - BRADLEY P.B.

The central action of certain drugs in relation to the réticular formation.
Reticular Formation of the brain (ed. JASPER H.H.)
(Little Brown. BOSTON 1958) 123-149

19 - BRADLEY P.B. - KEY B.J.

The effect of drugs on arousal responses produced by electrical stimulation of the reticular formation of the brain.
E.E.G. Clin. Neurophysio. 1958 10 97-110

20 - BRAZIER M.A.B. - FINESINGER F.E.

Action of barbiturates on the cerebral cortex. Electroencephalographie studies.
Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 1945 53 51-55

21 - BRAZIER M.A.B.

Responses in non specific systems as studied by averaging techniques.
Progress in brain research. 1963 1 349-366

22 - BREMER F.

Cerveau isolé et physiologie du sommeil.
C.R. Soc. Biol. 1935 118 1235-1242

23 - BREMER F.

Le potentiel évoqué de l'aire visuelle corticale.
The visual system : Neurophysiology and Psychophysics
335-350.

24 - BREMER F.

Médiateurs chimiques et activités nerveuses centrales chez les vertébrés.
Actua. Pharmaco. 1957 10 25-45

25 - BREMER F. - STOUPEL N.

De la modification des réponses sensorielles corticales dans l'éveil réticulaire.
Acta. Neurol. belg. 1958 58 401-403

26 - BREMER F. - STOUPEL N.

Etude pharmacodynamique de la facilitation des réponses évoquées corticales dans l'éveil réticulaire.
Arch. int. Pharmaco. 1959 122 234-248

27 - BREMER F. - STOUPEL N.

Facilitation et inhibition des potentiels évoqués corticaux dans l'éveil cérébral.
Arch. int. Physiol. 1959 67 240-275

28 - BREMER V. - VAN REETH P.C.
Nouvelles recherches sur la facilitation et l'inhibition des potentiels évoqués corticaux dans l'éveil réticulaire.
Arch. ital. Biol. 1960 98 229-247

29 - BRENGELMAN J.C. - PARE C.M. - SANDLER M.

Alleviation of the physiological effects of L.S.D. in man by 5 H.T.P.
Ment. J. Sci. 1958 104 L273-1294

30 - BURGEN A.S.V. - CHIPMAN L.M.

Cholinesterase and succinic dehydrogenase in the central nervous system of the dog.
J. Physio. (London) 1951 114 296

31 - BURN J.H. - RAND M.J.

Sympathetic post ganglionic mechanism.
Nature 1959 184 163-165

32 - BURN J.H.

Mechanism of the release of Nor-Adrenaline in Adrenergic Neuro transmission.
Ciba Foundation. Study group N° 33 1968 16-25

33 - BUSER P. - BORENSTEIN P.

Réponses somesthésiques, visuelles et auditives recueillies au niveau du cortex (associatif) suprasylvien chez le chat curarisé non anesthésié.
E.E.G. Clin. Neurophysio. 1959 11 285-304

34 - BUSER P. - BORENSTEIN P. - BRUNER J.

Etude des systèmes associatifs visuels et auditifs chez le chat anesthésié au chloralose.
E.E.G. Clin. Neurophysio. 1959 11 305-324

35 - CARLSSON A. - FALCK B. - HILLARP N.A.
Cellular localisation of brain monoamines.
Acta Physio. Scand. 1962 56 suppl. 196 1-28

36 - CARLSSON A. - FUXE K. - HAMBERGER B. - LINDQUIST M.

Biochemical and histochemical studies on the effects of imipramine like drugs and amphetamine on central and peripheral catecholamine neurons.
Acta Physio. Scand. 1966 67 481-497

37 - CAVAGGIONI A. - GIANELLI G. - SANTIBANEZ H.G.

Effect of repetitive photic stimulation on response evoked in the lateral geniculate body and the visual cortex.
Arch. ital. Biol. 1959 97 266-275

38 - CELESIA G.G. - JASPER H.H.

Acetylcholine released from cerebral cortex in relation to state of activation.
Neurology 1966 16 1053-1063

39 - CHANG H.C. - GADDUM J.N.

Choline esters in tissues extracts.
J. Physio. (London) 1933 79 255-285

40 - CHIN J.H. - KILLAM E.K. - KILLAM K.F.

Factors affecting sensory imput in the cat : modification of evoked auditory potentials by reticular formation.
E.E.G. Clin. Neurophysio. 1965 18 567-574

41 - CHIN J.H. - KILLAM E.K. - KILLAM K.F.

Evoked interaction patterns in chronically implanted cats following chlorpromazine.
Int. J. Neuropharmaco. 1965 4 47-64

42 - CIGANEK L.

The E.E.G. response (evoked potential) to light stimulus in man.
E.E.G. clin. Neurophysio. 1961 13 165-172

43 - CONSTANTINIDIS J. - De La TORRE J.C. - TISSOT A. - GEISSBUHLER F.

La barrière capillaire pour la DOPA dans le cerveau et les différents organes.
Psychopharmacologica (Berl) 1969 15 75-82

44 - CONSTANTINIDIS J.
Monoamines et barrière hématoencéphalique.
Med. et Hyg. 1972 30 166-171

45 - CONTAMIN F. - REMOND A. - ROUVRAY R.

Remarques sur l'E.E.G. du lapin.
Arch. Sc. Physio 1951 5 19-32

46 - CORDEAU J.P. - WALSH J. - MAHUT H.
Neurophysiologie des états de sommeil.
Colloque international du C.N.R.S. 1965 N° 127 477-507

47 - COSTA E. - RINALDI F.

Biochimical and electroencephalographic changes in the brain of rabbits injected with 5 H.T.P.
Am. J. Physio. 1958 194 214-219

48 - CREEL D.J. - DUSTMAN R.E. - BECK E.C.

Différences in visually evoked responses in albino verous hooded rats.
Exp. Neurol. 1970 29 298-309

49 - DALE H. H.

On some physiological actions of ergot.
J. Physio (London) 1906 34 163

50 - DAVIS V.E. - BROWN H. - HUFF J.A. - CASHAW J.L.

Ethanol induced alterations of norepinephrine metabolism in man.
J. Lab. Clin. Med. 1967 69 787-799

51 - DEMETRESCU M. et M. - IOSIF G.

Responsiveness during sleep and wakefulness.
E.E.G. Clin. Neurophysio. 1965 18 131-139

52 - DESMEDT J.E. - SCHLAG J.

Mise en évidence d'éléments cholinergiques dans la formation réticulée mésencéphalique.
J. Physio. (Paris) 1957 49 136-138

53 - DIPERRI R. - DRAVID A. - SCHWEIGERDT A. - HIMWICH H.E.

Effects of alcohol on evoked potentials of various parts of the central nervous system of cat.
Quart. J. Stud. Alc. 1968 29 20-37

54 - DOMINO E.F. - CORSSEN G. - SWEET R.B.

Effects of various general anesthésics on the visually evoked response in man.
Anesth. Analg. 1963 42 735-747

55 - DUBOULOZ P. - NAPHAN G. - CORRIOL J. - CHAU HUU D.

1) Sur une relation mathématique régissant la chronologie des potentiels évoqués.
J. Physio. (Paris) 1966 58 731-748

2) Sur une relation mathématique régissant la chronologie des potentiels évoqués. Relation entre les potentiels rétiniens et les P.E.V.
J. Physio. (Paris) 1968 60 171-192

56 - DUMONT S. - DELL.P.

Facilitations spécifiques et non spécifiques des réponses visuelles corticales.
J. Physio. (Paris) 1958 50 261-264

57 - DUMONT S. - DELL P.

Facilitation réticulaire des mécanismes visuels corticaux.
E.E.G. Clin. Neurophysio. 1960 12 769-796

58 - EILER J.J. - Mc EWEN W.K.

The effect of Pentobarbital on aerobic phosphorylation in brain homogenate.
Arch. Biochem. 1949 20 163-165

59 - ETEVENON P.
Effets de la S.L.I. différentielle sur les structures visuelles du lapin. Variations de l'électrogénèse et de la dominance cérébrale sous l'action du L.S.D.$_{25}$
Revue de Médecine Aéronautique 1967 21 35-47

60 - FELDBERG W.
Present views on the mode of action of acetylcholine in the central nervous system.
Physiol. Rev. 1945 25 596-642

61 - FERNSTROM J.F. - WURTMAN R.J.
Brain serotonic content : Physiological dependance on plasma tryptophan levels.
Science 1971 173 149-151

62 - FREEDMAN D.X.
Effects of L.S.D.$_{25}$ and brain serotonin.
J. Pharmac. Exp. Therap. 1961 134 160-166

63 - FRENCH J.D. - VERZEANO M. - MAGOUN H.W.
A neural basis for anesthetic state.
Arch. Neur. Psychiat. (Chicago) 1953 69 519

64 - FUSTER J.M. - DOCTER R.F.
Variations of optic evoked potentials as a function of reticular activity in rabbits with chronically implanted electrodes.
J. Neurophysio. 1962 25 324-336

65 - GADDUM J.H. - HAMEED K.A.
Drugs wich antagonize 5 Hydroxytryptamine.
Brit. J. Pharmaco. 1954 9 240-248

66 - GAILLARD J.M. - SCHAEPPI R. - TISSOT R.
Potentialisation des effets centraux de la L. DOPA après inhibition sélective de la décarboxylase extracérébrale.
Arch. int. Pharmaco. 1969 180 423-437

67 - GAJDOS A.
La Sérotomine
Presse Méd. 1970 78 N° 44 1929-1932

68 - GASTAUT H. - BOSTEN F. - WALTREGNY A. - POIRE R. - REGIS H.
Les activités électriques cérébrales spontanées et évoquées chez l'homme.
Gauthier - Villars Paris 1967 236 pages

69 - GASTAUT H.
A transcranial chronographic and topographic study of cerebral potentials evoked by photic stimulation in man.
Progress in brain research 1961 I 374-394

70 - GIARMAN N.J. - PEPEU G.
The influence of centrally acting cholinolytic drugs on brain acetylcholine levels.
Brit. J. Pharmaco. 1964 23 123-130

71 - GLOWINSKI J. - AXELROD J.

Effect of drugs on the uptake release and metabolism of H^3 norepinephrine in the cat brain.
J. Pharmac. 1965 149 43-49

72 - GOLDSTEIN L. - MUNOZ C.
Influence of adrenergic stimulant and blocking drugs on cerebral electrical activity in curarised animals.
J. Pharmac. Exp. Ther. 1961 132 345-353

73 - GRANIT R.
Receptors and sensory perception
Yale University Press-New Haven 1955 369 pages

74 - GRENELL R.G.

Alcohols and activity of cerebral neuron.
Quart. J. Stud. Alc. 1959 20 421-427

75 - GROSS M. - BEGLEITER M. - TOBIN M. - KISSIN B.

Changes in auditory evoked response induced by alcohol.
J. nex ment. dis. 1966 143 152-156

76 - HAZARD R. - CHEYNOL J. - LEVY J. - BOISSIER J.R. - LECHAT P.

Manuel de Pharmacologie
Masson 1969 732 pages

77 - HERNANDEZ PEON R. - GUZMAN FLORES C.
ALCARAZ M. - FERNANDES GUARDIOLA A.

Photic potentials in the visual pathway during attention and photic habituation.
Fed. Proc. 1956 15 91-92

78 - HERNANDEZ PEON R.

Central méchanisms controlling conduction along central sensory pathways.
Acta Neurol. Latino Amer. 1958 7 256-264

79 - HERNANDEZ PEON R. - GUZMAN FLORES C.
ALCARAZ M. - FERNANDEZ GUARDIOLA A.

Habituation in the visual pathway
Acta Neurol. Latino Amer 1958 4 121-129

80 - HERZ A.

Cortical and subcortical auditory evoked potentials during wakefulness and sleep in the cat.

Progress in Brain Research 1965 18 63-69

81 - HERZ A. - FRALING F. - NIEDNER I. - FARBER G.

Pharmacologically induced alterations of cortical and subcortical evoked potentials compared with physiological changes during the awake sleep cycle in cats.
E.E.G. clin. Neurophysio. 1967 suppl. 26 164-176

82 - HIEBEL G. - BONVALLET M. - HUVE P. - DELL P.

Analyse neurophysiologique de l'action centrale de la D-Amphetamine.
Sem. Hôpit. 1954 30 1880-1887

83 - HIEBEL G. - BONVALLET M. - DELL P.

Action de la chlorpromazine au niveau du S.N.C.
Sem. Hôpit. 1954 30 2346 - 2353

84 - HILLARP N.A.

Différents pools of catecholamines stored in the adrenal medulla.
Acta Physio. Scand. 1960 50 8-22

85 - HILLARP N.A. - MALMFORS T.
Reserpine and cocaïne blocking of the uptake and storage mechanisms in adrenergic nerve.
Experientia 1964 20 272-273

86 - HIMWICH H.E. - DIPERRI R. - DRAVID A. - SCHWEIGERDT A.
Comparative susceptibility to alcohol of the cortical area and midbrain reticular formation on the cat.
Psychosom. Med. 1966 28 Nº 4 458-463

87 - HOFFER A. - OSMOND H. - SMYTHIES J.

Schizophrenia : a nex approach
II Result of a year 's research
J. Ment. Sci. 1 1954 100 29-45

88 - HOLMGREEN F.

Method att. objectivera affecten av ljusintryck pa retina
Upsala Lakaref Föch 1865 1 177-191

89 - HOLMSTEDT B.

Les effets centraux de substances cholinomimétriques et cholinolytiques.
Actua. Pharma. 23ème série 1970 175-200

90 - HONDA Y.

The effects of a high dose of Adrenalineand Nor-Adrenaline upon visual evoked response (V.E.R.) dans electroretinogram (E.R.G.)
Acta. Soc. Ophtal. Jap. 1970 74 168-176

91 - HUGUES F.C.
Les récepteurs adrénergiques. Les inhibiteurs du sympathique.
Vie Méd. 1968 49 T4 671-681

92 - ISBELL H. - LOGAN C.R.

Effects of chlorpromazine, azacyclanol and reserpine on the intensity of the L.S.D. reaction.
Arch. Neurol. et Psychiat. 1957 77 350-356

93 - ISHINO T.
Effect of lesion of the lateral geniculate body on the E.E.G. and photically evoked potentials in the cerebral visual, somatosensory and association areas of unanesthetized cat.
Acta. Med. Nagasaki 1969 13 228-261

94 - JOUVET M. - BENOIT O. - MARSALLON A. - COURJON J.
Action de la caféïne sur l'activité électrique corticale.
C.R. Soc. Biol. 1957 151 1542-1545

95 - JOUVET M.

Régulation neurohumorale des états de sommeil.
Symposium SANDOZ sur les aspects biologiques et cliniques du S.N.C. Bâle 1967 103-137

96 - KADZIELAWA K. - WIDY R. - TYSZKIEWICZ E.

The influence of various pharmacological agents on the desynchronisation produced by DOPA in the "cerveau isolé" préparation.
E.E.G. Clin. Neuro. 1970 28 266-272

97 - KAKOLEWSKI - HIMWICH H.E.

Effects of ethanol on E.E.G. and blood pressure in the rabbit.
Quart. J. Study. Alc. 1968 29 290-301

98 - KALANT H.

The pharmacology of alcohol intoxication.
Quart. J. Study. Alc. 1961 Suppl. 1 1-23

99 - KARCZMAR A.G.

Quelques aspects de la pharmacologie des synapses cholinergiques et de sa signification centrale.
Actua. Pharma. 1969 22ème série 293-335

100 - KILLAM K.F.

Pharmacological influences upon evoked electrical activity in the brain.
Psychotropic drugs 1957.
Proceed of the int. Symposium on Psychotropic drugs.
Amsterdam - Elsevier

101 - KILLAM E.K.

Drug action of the brain stem reticular formation.
Pharmac. Rev. 1962 14 175-223

102 - KLINGMAN G.I. - GOODALL Mc. C.

Urinary epineprhrine and levartherenol excretion during acute sublethal alcohol intoxication in dogs.
J. Pharma. Exp. Ther. 1 1957 121 313-318

103 - KOELLE B.G. - STEINER E.C.

The cerebral distributions of a tertiary and a quaternary anticholinesterase agent following intravenous and intraventricular injection.
J. Pharmaco. 1956 118 420-434

104 - LABORIT H.

Neurophysiologie.
Aspect métaboliques et pharmacologiques.
Masson 1969 239 pages

105 - LAGET P.

Données actuelles sur les intermédiaires synaptiques.
Actua. Pharmaco. 1970 23ème série 79-107

106 - LE BRETON E.

Influence de la concentration en alcool réalisée au niveau des tissus sur sa vitesse d'oxydation in vivo.
C.R. SOC. Bio. 1935 119 572-575

107 - LEWIS E.G. - DUSTMAN R.E. - BECK E.C.

The effects of alcohol on visual somato sensory evoked responses.
E.E.G. Clin. Neurophysio. 1970 28 202-205

108 - LOEB C. - MAGNI F. - ROSSI G.F.

Electrophysiological analysis of the action of atropine on the central nervous system.
Riv. arch. ital. biol. 1960 98 293-307

109 - LONGO V.G. - SILVESTRINI B.

Action of eserine and amphetamine on the central activity of the rabbit brain.
J. Pharmaco. exp. therap. 1957 120 160-170

110 - LONGO V.G.

Electroencephalographic atlas for pharmacological research.
Rabbit brain research vol. II 1962 Elsevier 130 pages

111 - LONGO V.B.

Action de la chlorpromazine, de la lévomépromazine et de la prochlorpemazine sur l'activité électrique cérébrale et sur le comportement du lapin.
E.E.G. Clin. Neurophysio. 1960 12 693-704

112 - LONGO V.G. - SILVESTRINI B.

Effects of adrenergic and cholinergic drugs injected by intra carotid route on electrical activity of brain.
Proc. Soc. Exp. Biol. 1957 95 43-47

113 - Mc. KAY J.M. - HORN G.

Effects of L.S.D. on receptive fields of single calls in the lateral geniculate nucleus of the cat.
Nature 1971 229 347-348

114 - Mc. LEAN J.R. - Mc. CARTNEY M.

Effects of D-Amphetamine on rat brain, Nor-Adrenaline and serotonin.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1961 107 77-79

115 - MANCIA M. - MEULDERS M. - SANTIBANEZ G.

Changes of photically evoked potentials in the visual pathway of the midpontine pretrigeminal cat.
Arch. Ital. Biol. 1959 97 399-413

116 - MENDELSON J.H.

Biochemical pharmacology of alcohol.
Psychopharmacology : a Review of progress 1967 769-785

117 - MICHAELIS M. - FINESINGER J.E. - De BALBIAN VESTER F. ERICKSON R.W.

The effects of the intravenous injection of DFP and Atropine on the level of free acetylcholine in the cerebral cortex of the rabbit.
J. Pharmaco. Exp. Therap. 1954 III 1969-1975

118 - MIMURA K. - SATO K. - KITAJIMA H. - OCHI N. - ISHINO T.

Photically evoked potentials in the visual cortex of rabbits in relation to various electroencephalographic stages.
Brain Res. 1967 5 306-316

119 - MONNIER M. - TISSOT R.
Action de la réserpine et de ses médiateurs (5 HTP) sérotonine et DOPA Nor-Adrénaline sur le comportement et le cerveau du lapin.
Helv. Physio. Acta. 1958 16 255-267

120 - MONNIER M. - GANGLOFF H.
Atlas for stereotaxic brain research on the conscious rabbit.
Rabbit brain Research. 1961 Vol. I 76 pages

121 - MORUZZI G. - MAGOUN H. W.
Brain stem reticular formation and activation of the E.E.G.
E.E.G. Clin. Neurophysio. 1949 1 455-473

122 - MOURET J. - JEANNEROD M. - JOUVET M.
L'activité électrique du système visuel au cours de la phase paradoxale du sommeil chez le chat.
J. Physio. (Paris) 1963 55 305-306

123 - MOURIZ GARCIA A. - SCHMIDT R. - ARLAZOROFF A.
Effects of L.S.D. on the spontaneous and evoked activity of retinal and geniculate ganglion cells.
Psychopharmaco. (Berlin) 1969 15 382-391

124 - NAKAI Y. - DOMINO E.F.
Reticular facilitation of visually evoked responses by optic tract stimulation before and after enucleation.
Exp. Neuro. 1968 22 532-544

125 - NAKAI Y. - DOMINO E.F.
Differential effects of Pentobarbital, ethylalcohol and Chlorpromazine in modifying reticular facilitation of visually evoked responses in the cat.
Int. J. Neuropharma. 1968 8 61-72

126 - PALESTINI M. - PISANO M. - ROSADINI G.-ROSSI F.
Visual cortical responses evoked by stimulation of the lateral geniculate body in awake and sleeping cats.
Exp. Neurol. 1964 9 17-30

127 - PEASTON M.J.T. - BIANCHINE J.R.
Metabolic studies and clinical observations during L. DOPA treatment of Parkinson's disease.
Brit. Med. J. 1970 I 400-403

128 - PERRY N.W. - CHILDERS D.G.
The human visual evoked response. Method and theory.
Ch. C. THOMAS Publisher 183 pages

129 - PLETSCHER A.
Biogenic amines.
Neuropsychopharmacology 1965 4 16-23

130 - PURPURA D.P.
Neurophysiological action of L.S.D.
in : L.S.D. man and society
BOLD R.C. LEAF R.C. (eds) 1968 159-185

131 - QUASTEL. J. H.
Effects of drugs on metabolism of the brain in vivo.
Brit. Med. Bull. 1965 21 49-56

132 - Recherches en psychopharmacologie.
Rapport OMS N° 371 1967 43 pages

133 - RINALDI F. - HIMWICH H.E.
Drugs affecting psychotic behavior and the function of the mesodiencephalic activating system.
Dis. nerv. Syst. 1955 16 133-141

134 - RINALDI F. - HIMWICH H.E.
Alerting responses and actions of atropine and cholinergic drugs.
Arch. Neurol. Psychiat. 1955 73 396-402

135 - ROSSI G.F. - ZANCHETTI A.
The brain stem reticular formation.
Arch. Ital. Biol. 1957 95 199-435

136 - ROTHBALLER A.B.
The effect of phenylephrine Methamphetamine Cocaïne Serotonine upon the adrenaline sensitive component of the reticular activating system.
E.E.G. Clin. Neurophysio. 1957 9 409-417

137 - RUCHKIN D.S.
Analysis of non homogenous sequences of evoked potentials.
Exp. Neurol. 1968 20 275-284

138 - SCHMITT H.
Action des récepteurs sympathominétiques sur les structures nerveuses.
Actua. Pharmaco. 1971 24ème série 93-151

139 - SCHMITT H.
Médications du Système Nerveux Central.
Suppl. Conc. Med. 1972 N° 7 -9 - 10 88 pages

140 - SCHNEIDER J. - WORINGER E. - BROGLY G. - GLOOR P.
Etude des variations de l'activité électrique du cortex cérébral et de certaines formations sous corticales chez 37 chats soumis à l'influence des anesthésiques généraux usuels. Le rôle des systèmes d'intégration et de projection diffuse dans le mecanisme de l'anesthésie générale.
Revue Neurol. Paris 1951 85 178-188

141 - SHAGASS CH.
Evoked response and behavioral effects of L.S.D. and Ditran.
Psychopharmacology A Review of Progress 1967 1241-1248

142 - SHAGASS CH.
Méthodes de la réponse évoquée en recherche psychiatrique.
Confrontations psychiatriques 1970 N° 6 243-278

143 - SMITH C.B.
Effects of D-Amphetamine upon brain amine content and locomotor activity of mice.
J. Pharmaco. Exp. Therap. 1965 147 96-102

144 - SOKOL S.
Cortical and retinal spectral sensitivity of the hooded rat.
Vis. Res. 1970 10 253-262

145 - SOULAIRAC A.
Apport de la biochimie cérébrale dans l'étude des mécanismes d'action des modifications du comportement et du psychisme.
Revue du Praticien 1963 13 38-44

146 - SOULAIRAC A.
Les récepteurs adrénergiques.
Presse Médicale 1966 74 N° 41 2095-2097

147 - SOULAIRAC A.
Les hallucinogènes : leurs actions psychophysiologiques et leur retentissement sur le psychisme.
Conférence prononcée le 8 Septembre 1970 à la Faculté de Pharmacie de Paris.

148 - SOULAIRAC A.
Les mécanismes de la douleur.
Collections scientifiques ROUSSEL 1971 125 pages

149 - SPECTOR J. - MELMAN K. - SJOERDSMA A.
Evidence for rapid turn over of epinephrine in rat heart and brain.
Proc. Soc. Exp. Biol. 1962 111 79-81

150 - SPEHLMANN R.
Acetylcholine facilitation. Atropine block of synaptic excitation of cortical neurons.
Science 1969 165 404-405

151 - STEINER W.G. - HIMWICH H.E.
Central cholinolytic action of chlorpromazine.
Science 1962 136 873-874

152 - STEINBERG R.H.
Alterations of averaged photic evoked potentials in cat visual cortex during repetitive stimulation.
E.E.G. Clin. Neurophysio. 1965 18 378-391

153 - STEPHENS R.J. - KEY B.J.
The effects of drugs on potential evoked in the auditory patway in relation to the changes induced by habituation and condition.
Neuropsychopharmaco. 1965 4 306-309

154 - STERIADE M. - IONESCU D.
Specific potentiation of photically evoked activity in the visual system.
Exp. Brain Res. 1967 4 256-274

155 - STERIADE M.
Physiologie des voies et des centres visuels.
Masson 1969 189 pages

156 - SUTER M. CH.
Principal component analysis of average evoked potentials.
Exp. Neurol. 1970 29 317-327

157 - SUZUKI T.A. - JACOBSON J.H.
Reticular stimulation and the light adapted discharges of the visually cortical response in cat.
Tohoku J. Exp. Med. 1971 103 269-283

158 - TERZIAN H.
Etude de l'action du Largactil (4560 RP) et du Pendiomide sur l'activité électrique cérébrale du lapin.
Rev. Neurologique 1954 91 428-444

159 - THOMPSON J.M. - WOOLSEY C.N. - TALBOT S.A.
Visual areas I and II of cerebral cortex of rabbit.
J. Neurophysio. 1950 13 277-288

160 - TISSOT R.
Monoamines et régulations thymiques.
Confrontation psychiatriques 1970 N° 6 87-152

161 - TRUHAUT R. - BOUDENE C.
Semi microméthode rapide et précise de dosage de l'alcool dans le sang.
Ann. Méd. Lég. 1962 42 N°5 1-12

162 - TRUHAUT R. - BOUDENE C. - JOUANY J.M. - DUCASTEL F.
Première note sur une méthode d'intoxication aigüe de l'animal par voie pulmonaire et sa réprésentation graphique (Physiogramme).
J. Europ. Toxico. 1964 4 200-207

163 - UDENFRIEND S. - BOGDANSKI D.F. - WIESSBACH J.
Incrase in tissue serotonin by administration of its precursor 5 HTP.
Fed. Proc. 1956 15 493

164 - VALDMAN A.V.
Pharmacology of the brain.
Progress in brain research 1967 20 1-92

165 - VAN HOF M.W.
The influence of different anaesthesics on the cortical evoked potentials to light flas hes in the rabbit.
Psychiat. Neurol. Neurochim. (Amst) 1967 70 459-466

166 - VAN ZWIETEN P.A.
Rôle des ∝ sympathomimétiques dans le S.N.C. Exploration d'effets contraux des substances adrénergiques par administration dans l'artère vertébrale.
Thérapie 1972 27 565-575

167 - VOGT M.
The concentration of sympathin in different parts of the cerebral nervous system under normal conditions and after the administration of drugs.
J. Physio. (London) 1954 123 451-481

168 - VON EULER U.S.
Adrenergic neurotransmitter functions.
Science 1971 173 202-206

169 - WEIL MALHERBE H . - AXELROD J. - TOM.WICK R.
Blood brain barrier for Adrenalin.
Science 1959 129 1226-1227

170 - WEIL MALHERBE H. - WHITBY L.G. - AXELROD J.
The uptake of circulating(3H) norepinephrine by the pituitary gland and various areas of the brain.
J. Neurochem. 1961 8 55-64

171 - WHITBY L.G. - HERTTING G. - AXELROD J.
Effect of cocaïne on the disposition of Noradrenaline labelled with tritium.
Nature 1960 187 604-605

172 - WIKLER A.
Pharmacologic dissociation of behavior and E.E.G. sleep patterns in dogs : Morphine N-Allyl morphine and atropine.
Proc. Soc. Exp. Bio. Med. 1952 79 261-265

173 - WINTERS W.D.
Neuropharmacological studies utilizing evoked responses techniques in animals.
Psychopharmacology : a Review of Progress 1967 453-481

174 - WOLLEMANN M.
Metabolisme des médiateurs chimiques du système nerveux.
Masson 1970 162 pages.

TABLE DES MATIÉRES

INTRODUCTION ..... p. 1

CHAPITRE I - TECHNIQUES ET RESULTATS PHYSIOLOGIQUES 4

- Description de la technique utilisée pour l'enregistrement 4

1) Choix de l'animal 4
2) Situation physiologique de l'animal 5
3) Caractéristiques des électrodes 6
4) Caractéristiques du stimulateur 8
5) Caractéristiques des appareils d'amplification et d'enregistrement 10
6) Mode d'administration des substances 11
7) Choix des différents paramètres de stimulation et d'enregistrement 11
8) Description et analyse des enregistrements obtenus 14

- Résultats expérimentaux 23

1) Evolution en fonction du temps des différents enregistrements 23
2) Variations physiologiques de l'activité corticale : 26

a) Résultant du degré d'activation électrique corticale 27
b) Résultant d'une stimulation répétitive 29
c) Résultant des influences somato-sensorielles 31

CHAPITRE II - ETUDE PHARMACOLOGIQUE 35

- Généralités 35

1) Structures intervenant dans le mécanisme de régulation centrale des niveaux de vigilance 35
2) Mode d'action centrale des substances étudiées : 39

a) Anesthésiques : 39
-Pentothal 39
b) Substances adrénergiques 40
- Nor-Adrénaline 40
- D.O.P.A. 44
- Amphétamine 44
- Chlorpromazine 45
c) Substances agissant sur les α et les β récepteurs : 46
- Isoprénaline 46
- D.H.E. 46
- Pindolol 49

d) Substances cholinergiques : 49
- Esérine 49
- Atropine 50
e) Substance tryptaminergique : 51
- 5 H.T.P 51
f) Substances exerçant des effets 54
stimulants centraux :
- Caféïne 54
- Cocaïne 55

- Résultats expérimentaux 56

- Vérifications préliminaires 56

1) Echantillons pharmacologiques étudiés isolement 62

- Pentothal 62
- Nor-Adrénaline 66
- D.O.P.A. 69
- Amphétamine 72
- Chlorpromazine 75
- Isoprénaline 78
- D.H.E. 81
- Pindolol 84
- Esérine 87
- Atropine 90
- 5 H.T.P. 93
- Caféïne 96
- Cocaïne 99

Discussion 103

2) Echantillons pharmacologiques étudiés en combinaison 112

a) Niveau d'action des substances adrénergiques.. 112
- Chlorpromazine + Amphétamine 112
- Chlorpromazine + D.O.P.A 112
b) Niveau d'action des substances cholinergiques. 115
- Chlorpromazine + Esérine 115
c) Tentative de mise en évidence de l'existence d'α et de β récepteurs au niveau du S.N.C 115
- D.H.E. + Amphétamine 115
- Pindolol + Amphétamine 117
- D.H.E. + Pindolol + Amphétamine 117

d) Discussion 121

CHAPITRE III - APPLICATIONS A L'ETUDE DE CERTAINS MECANISMES D'ACTION TOXIQUE DE QUELQUES SUBSTANCES SUR LE S.N.C 123

- Généralités 123

- L.S.D.$_{25}$ 123

- Alcool éthylique 124

- Résultats expérimentaux..... 126

Discussion..... 138

CONCLUSIONS GENERALES..... 141

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... 145

Tableau recapitulatif des valeurs mesurées(msec) pour les temps de latence de l'onde b de l' E.R.G et de la composante II du P.E.V.

E.R.G TEMOIN

	Lapin 1	Lapin 2	Lapin 3	Lapin 4	Lapin 5	Lapin 6	Lapin 7	moyenne	écart-type	% variation
Témoin	46,80	53,40	48,90	46,80	49,80	52,50	48,30	49,50	2,60	
10 min	47,40	54,00	48,30	47,40	50,70	53,70	49,50	50,14	2,78	1,29
20	48,00	55,20	49,20	46,50	49,50	54,30	49,20	50,27	3,23	1,55
30	48,30	54,60	49,80	47,70	49,80	52,80	48,60	50,22	2,54	1,45
40	47,70	53,70	50,10	48,00	48,60	52,50	48,90	49,92	2,32	0,84
50	47,70	54,00	49,50	46,80	49,20	54,00	48,60	49,97	2,89	0,94
60	48,30	54,90	49,20	46,80	49,80	53,70	48,30	50,14	3,00	1,29
90	47,40	54,60	48,60	47,70	50,40	53,40	48,00	50,01	2,91	1,03
120	48,00	54,00	48,30	47,40	50,10	54,00	48,30	50,01	2,84	1,03

P.E.V

Témoin	23,70	25,20	23,10	24,90	23,70	25,50	24,00	24,30	0,90	
10 min	24,00	25,50	23,40	24,60	23,70	25,20	24,00	24,34	0,78	0,16
20	23,70	25,50	23,10	24,60	23,70	25,50	23,70	24,25	0,95	0,20
30	23,70	25,50	23,70	24,60	24,30	25,50	24,00	24,34	0,85	0,16
40	23,70	25,20	23,40	24,90	23,70	25,20	24,30	24,34	0,76	0,16
50	23,70	25,20	23,40	24,60	23,70	25,20	24,30	24,30	0,73	0,00
60	23,70	24,90	23,40	24,90	23,70	25,50	24,00	24,30	0,79	0,00
90	24,00	25,20	23,10	24,90	24,00	25,20	24,00	24,34	0,78	0,16
120	23,70	24,90	23,10	24,60	24,00	25,80	24,30	24,34	0,87	0,16

•Significatif .05 ••Significatif .01 •••Significatif .001

Tableau recapitulatif des valeurs mesurées(msec) pour les temps de latence de l'onde b de l'E.R.G et de la composante II du P.E.V.

E·R·G

	lapin 1	lapin 2	lapin 3	moyenne	écart-type	%variation
Témoin	50,70 ± 0,90	49,80 ± 0,90	52,80 ± 0,30	51,10	1,53	
15 min	51,00	50,40	52,50	51,30	1,08	0,39
30	51,60	50,10	53,10	51,63	1,54	1,03
45	51,00	50,70	52,50	51,40	0,96	0,58
60	50,40	49,50	52,80	50,90	1,70	0,39
90						

NORADRENALINE **30 µg/Kg**

P·E·V

Témoin	22,65 ± 0,15	25,35 ± 0,15	[illegible],40 ± 0,30	23,80	1,39	
15 min	22,80	25,50	23,10	23,80	1,47	0,00
30	22,50	25,50	23,40	23,80	1,53	0,00
45	22,80	25,20	23,70	23,70	1,30	0,42
60	22,20	24,90	23,40	23,50	1,35	1,27
90						

* Significatif .05
** " .01
*** " .001

Tableau recapitulatif des valeurs mesurées(msec) pour les temps de latence de l'onde b de l'E.R.G et de la composante II du P.E.V.

E·R·G

	lapin 1	lapin 2	lapin 3	moyenne	écart-type	%variation
Témoin	51,15 ± 1,65	50,00 ± 1,30	53,55 ± 0,75	51,56	1,81	
15 min	52,80	51,00	53,70	52,50	1,37	1,82
30	51,00	51,20	52,80	51,70	0,96	0,27
45	50,40	50,40	53,40	51,40	1,73	0,31
60	51,60	50,70	53,70	52,00	1,53	0,85
90						

PENTHONIUM 5 mg/Kg

P·E·V

Témoin	23,85 ± 0,15	25,35 ± 0,15	24,60 ± 0,30	24,60	0,74	
15 min	24,30	25,50	24,60	24,80	0,62	0,81
30	24,00	25,20	24,90	24,70	0,62	0,40
45	24,00	25,20	24,90	24,70	0,62	0,40
60	24,00	25,20	24,60	24,60	0,60	0,00
90						

. Significatif .05
.. " .01
... " .001

Tableau recapitulatif des valeurs mesurées(msec) pour les temps de latence de l'onde b de l'E.R.G et de la composante II du P.E.V.

E·R·G

	lapin 1	lapin 2	lapin 3	moyenne	écart-type	%variation
Témoin	49,90 ± 0,60	50,25 ± 0,75	48,90 ± 0,90	49,68	0,70	
15 min	50,10	50,10	49,80	50,00	0,17	0,64
30	49,50	49,80	48,90	49,40	0,45	0,56
45	49,50	50,70	49,20	49,80	0,79	0,24
60	50,10	50,40	48,30	49,60	1,13	0,16
90						

GUANETHIDINE 2 mg/Kg

P·E·V

Témoin	23,25 ± 0,15	25,65 ± 0,15	24,90 ± 0,30	24,60	1,22	
15 min	23,10	25,80	24,90	24,60	1,37	0,00
30	23,40	25,50	25,20	24,70	1,13	0,40
45	23,40	25,50	25,20	24,70	1,13	0,40
60	23,10	25,80	25,20	24,70	1,41	0,40
90						

. Significatif .05
.. " .01
... " .001

Tableau recapitulatif des valeurs mesurées(msec) pour les temps de latence de l'onde b de l' E.R.G et de la composante II du P.E.V.

E.R.G PENTOTHAL 35 mg/Kg

	Lapin 1	Lapin 2	Lapin 3	Lapin 4	Lapin 5	Lapin 6	Lapin 7	moyenne	écart-type	% variation
Témoin	49,95 ± 0,45	50,55 ± 0,45	51,60 ± 0,90	47,70 ± 0,60	50,40 ± 0,90	53,00 ± 0,90	49,05 ± 0,75	50,32	1,70	
10 min	50,10	51,30	53,10	48,60	52,80	53,40	50,70	51,42	1,77	2,18 •
20	50,70	52,80	54,30	51,30	53,10	54,00	51,30	52,50	1,41	4,33 ••
30	51,90	53,70	52,20	52,20	54,00	54,90	51,90	53,40	1,40	6,12 •••
40	53,10	54,60	54,00	52,80	53,40	55,80	52,50	53,74	1,15	6,79 •••
50	55,20	54,00	53,40	51,30	53,40	56,40	51,30	53,57	1,88	6,45 •••
60	57,00	54,00	53,70	52,20	53,10	57,00	51,00	54,00	2,27	7,31 •••
90	62,00	53,40	53,70	51,90	52,80	56,10	50,40	54,32	1,44	7,94 •••
120										

P·E·V

Témoin	22,80 ± 0,30	24,30 ± 0,30	26,30 ± 0,30	23,70 ± 0,30	23,40 ± 0,30	22,65 ± 0,15	25,50 ± 0,30	24,09	1,37	
10 min	23,10	24,30	27,00	24,90	24,00	23,70	26,40	24,77	1,43	0,28 ••
20	24,90	25,50	27,30	25,80	24,30	24,30	27,60	25,67	1,34	0,65 •••
30	24,90	26,40	27,90	26,10	24,90	25,20	27,90	26,18	1,30	0,86 •••
40	26,40	27,90	26,50	26,70	24,90	27,30	27,30	27,00	1,16	1,20 •••
50	26,70	28,20	29,10	27,30	24,30	28,20	28,20	27,42	1,57	1,36 •••
60	28,20	27,60	28,80	27,90	24,00	27,60	28,50	27,51	1,61	1,41 ••
90	30,90	25,20	28,80	27,00	23,30	27,60	27,60	27,20	2,44	1,29 •
120										

• Significatif .05 .. Significatif .01 ... Significatif .001

Tableau recapitulatif des valeurs mesurées(msec) pour les temps de latence de l'onde b de l' E.R.G et de la composante II du P.E.V.

E.R.G NORADRENALINE 60 µg/Kg

	Lapin 1	Lapin 2	Lapin 3	Lapin 4	Lapin 5	Lapin 6	Lapin 7	moyenne	écart-type	% variation
Témoin	52,80 ± 0,30	46,80 ± 0,70	52,20 ± 0,70	50,40 ± 0,65	50,40 ± 0,30	47,00 ± 0,60	55,80 ± 0,60	50,77	3,20	
10 min	52,50	46,50	51,30	50,40	50,40	47,10	55,20	50,48	3,00	0,57
20	52,80	45,90	51,60	50,40	49,80	48,00	55,20	50,52	3,06	0,49
30	52,80	45,30	52,80	50,10	50,10	46,80	54,90	50,40	3,43	0,73
40	52,50	46,20	51,90	51,00	50,70	45,90	55,50	50,52	3,43	0,49
50	53,10	46,50	52,20	51,30	50,10	45,30	56,10	50,65	3,75	0,23
60	52,50	46,50	51,30	50,40	49,80	46,50	55,50	50,35	3,21	0,83
90	52,50	45,90	53,70	50,10	49,50	46,50	55,50	50,52	3,59	0,49
120	53,10	45,60	53,10	50,70	50,40	47,10	55,20	50,74	3,43	0,05

P.E.V

Témoin	23,70 ± 0,30	25,35 ± 0,15	23,40 ± 0,30	24,60 ± 0,30	26,25 ± 0,15	24,90 ± 0,30	26,25 ± 0,15	24,92	1,12	
10 min	24,00	25,50	23,40	25,20	26,10	24,90	26,40	25,07	1,07	0,60
20	24,00	25,50	23,10	24,90	25,80	24,90	26,10	24,90	1,05	0,08
30	23,10	25,20	22,80	24,30	25,80	24,60	25,80	24,51	1,20	1,67 ...
40	23,70	25,20	22,80	24,30	26,10	24,30	26,10	24,64	1,22	1,13 ..
50	23,70	25,50	23,10	24,60	26,40	24,90	26,40	24,94	1,26	0,08
60	24,00	25,20	23,10	24,90	26,10	25,20	26,10	24,85	1,11	0,26
90	23,70	25,20	23,40	24,60	26,10	24,90	26,10	24,85	1,05	0,26
120	23,70	25,50	23,10	24,60	26,10	24,90	26,40	24,90	1,21	0,08

.Significatif .05 ..Hautement significatif .01 ...Significatif .001

Tableau recapitulatif des valeurs mesurées(msec) pour les temps de latence de l'onde b de l' E.R.G et de la composante II du P.E.V.

E.R.G DOPA 25 mg/Kg

	Lapin 1	Lapin 2	Lapin 3	Lapin 4	Lapin 5	Lapin 6	Lapin 7	moyenne	écart-type	% variation
Témoin	49,50 ± 0,30	54,45 ± 0,45	49,05 ± 0,75	52,05 ± 0,75	53,55 ± 0,45	50,70 ± 0,60	45,60 ± 0,60	50,70	3,00	
10 min	49,20	54,30	48,00	52,20	53,40	50,70	45,90	50,52	3,02	0,36
20	49,20	54,30	48,60	51,30	53,70	51,00	45,00	50,44	3,19	0,51
30	49,50	53,70	48,30	51,00	53,40	51,60	44,70	50,31	3,14	0,77
40	49,20	53,70	48,30	50,40	52,80	51,00	45,00	50,05	2,92	1,29
50	49,20	54,00	48,00	50,70	53,10	50,40	45,60	50,14	2,88	1,11
60	49,20	54,60	48,60	51,60	53,70	51,00	45,90	50,65	3,02	0,09
90	49,20	54,00	48,30	51,30	54,00	51,00	45,30	50,44	3,13	0,51
120	49,20	54,00	48,90	51,30	54,00	51,30	45,90	50,65	2,91	0,09

P.E.V

Témoin	23,85 ± 0,15	23,40 ± 0,30	25,65 ± 0,15	24,00 ± 0,30	25,95 ± 0,15	24,75 ± 0,15	24,30 ± 0,30	24,55	0,94	
10 min	23,20	23,10	24,90	23,40	25,20	24,30	23,40	23,91	0,87	2,67
20	21,00	22,80	24,30	22,80	24,30	24,60	22,50	23,18	1,29	5,91 **
30	20,70	22,50	23,40	22,20	23,70	24,60	21,90	22,71	1,29	8,10 **
40	21,30	22,50	23,10	21,90	24,00	24,30	21,90	22,71	1,13	8,10 **
50	21,60	22,20	23,10	22,50	24,00	24,60	21,90	22,84	1,11	7,46 **
60	21,60	22,50	23,40	22,80	24,30	24,90	22,20	23,10	1,17	6,27 **
90	22,20	22,80	24,00	23,10	24,00	24,90	23,10	23,44	0,90	4,73 **
120	23,10	22,80	23,70	23,40	24,60	24,90	23,40	23,70	0,77	3,58 *

* significatif ... ** hautement significatif ... *** très hautement significatif

Tableau recapitulatif des valeurs mesurées(msec) pour les temps de latence de l'onde b de l' E.R.G et de la composante II du P.E.V.

E.R.G AMPHETAMINE 2 mg/Kg

	Lapin 1	Lapin 2	Lapin 3	Lapin 4	Lapin 5	Lapin 6	Lapin 7	moyenne	écart_type	% variation
Témoin	49,80 ± 0,30	49,95 ± 0,45	48,60 ± 0,60	50,20 ± 0,60	49,90 ± 0,45	49,80 ± 0,60	49,35 ± 0,25	49,64	0,50	
10 min	49,50	49,50	48,30	49,80	49,50	49,50	49,20	49,32	0,47	0,64
20	49,80	49,50	48,00	49,80	50,10	49,20	49,20	49,37	0,68	0,54
30	49,80	49,80	47,70	49,50	50,10	48,90	49,80	49,37	0,82	0,54
40	49,80	50,10	48,00	49,50	49,50	49,20	50,10	49,45	0,72	0,38
50	49,50	49,80	48,30	50,40	50,10	48,90	49,80	49,54	0,72	0,20
60	49,50	49,80	48,30	50,40	49,50	50,10	49,20	49,54	0,67	0,20
90	49,50	49,80	48,90	50,10	49,50	49,80	49,50	49,58	0,37	0,12
120	49,50	49,80	48,90	50,10	50,40	49,50	49,80	49,71	0,47	0,14

P.E.V

Témoin	24,60 ± 0,30	25,80 ± 0,30	25,05 ± 0,15	23,55 ± 0,15	24,15 ± 0,15	26,70 ± 0,30	25,95 ± 0,15	25,11	1,20	
10 min	24,00	25,20	24,90	22,80	23,40	25,80	25,80	24,55	1,17	2,28 ••
20	23,40	24,60	24,60	23,10	22,50	25,80	24,60	24,08	1,13	4,27 •••
30	22,20	23,70	23,70	22,80	22,50	26,10	24,00	23,57	1,30	6,53 •••
40	22,20	23,70	23,70	22,20	21,90	25,50	23,10	23,18	1,25	8,32 •••
50	21,60	23,10	24,00	22,20	21,90	25,80	22,80	23,05	1,45	8,93 •••
60	21,60	23,10	23,70	22,50	22,20	25,80	23,40	23,18	1,36	8,32 •••
90	21,60	23,10	24,60	22,50	23,10	25,80	24,00	23,52	1,39	6,76 ••
120	21,60	24,00	24,90	23,10	22,80	25,50	24,30	23,74	1,33	5,77 ••

• Significatif .05 •• Significatif .01 ••• Significatif .001

Tableau recapitulatif des valeurs mesurées(msec) pour les temps de latence de l'onde b de l' E.R.G et de la composante II du P.E.V.

E.R.G CHLORPROMAZINE 2 mg/Kg

	Lapin 1	Lapin 2	Lapin 3	Lapin 4	Lapin 5	Lapin 6	Lapin 7	moyenne	écart-type	% variation
Témoin	51,60 ± 0,60	49,80 ± 0,60	48,90 ± 0,60	46,95 ± 0,75	49,35 ± 0,25	51,15 ± 0,75	48,00 ± 0,90	49,39	1,64	
10 min	51,30	49,20	48,60	46,80	48,90	50,40	48,00	49,02	1,48	0,75
20	51,30	49,80	49,20	47,40	48,60	51,00	48,00	49,33	1,46	0,14
30	51,60	49,50	49,80	47,40	48,60	52,80	48,60	49,75	1,86	0,72
40	51,30	50,10	49,50	47,70	49,80	52,50	48,00	49,84	1,79	0,91
50	51,90	49,80	48,90	47,10	49,50	50,40	47,40	49,28	1,67	0,22
60	51,60	49,20	48,30	47,40	48,90	50,70	47,70	49,11	1,54	0,57
90	52,20	49,80	49,20	46,50	49,50	51,60	48,60	49,62	1,89	0,46
120	52,20	50,10	49,50	46,80	49,80	50,70	48,30	49,62	1,72	0,46

P.E.V

Témoin	22,95 ± 0,15	24,45 ± 0,15	25,50 ± 0,30	24,75 ± 0,15	23,70 ± 0,30	25,50 ± 0,30	22,65 ± 0,15	24,21	1,14	
10 min	25,20	24,30	25,80	24,60	23,70	25,80	23,40	24,68	0,95	1,94 ••
20	24,60	24,90	27,30	24,90	24,60	25,50	23,70	25,07	1,11	3,55 •••
30	24,30	25,20	27,60	25,80	25,20	27,00	23,70	25,54	1,29	5,49 •••
40	24,00	25,90	27,30	25,80	25,80	27,60	23,40	25,61	1,43	5,74 ••
50	24,60	24,90	27,30	26,10	26,10	26,70	23,40	25,58	1,31	4,41 ••
60	24,00	24,90	26,70	25,50	25,50	26,10	23,40	25,15	1,15	3,88 •
90	24,60	24,90	27,00	25,50	25,50	26,40	23,10	25,28	1,26	4,41 ••
120	23,70	24,30	27,30	25,20	25,50	26,10	23,10	25,03	1,44	3,34 •

• Significatif .05 •• Significatif .01 ••• Significatif .001

Tableau recapitulatif des valeurs mesurées(msec) pour les temps de latence de l'onde b de l' E.R.G et de la composante II du P.E.V.

E.R.G ISOPRENALINE 60 µg/Kg

	Lapin 1	Lapin 2	Lapin 3	Lapin 4	Lapin 5	Lapin 6	Lapin 7	moyenne	écart_type	% variation
Témoin	53,50 ± 0,45	49,80 ± 0,60	49,80 ± 0,70	50,85 ± 0,70	49,05 ± 1,05	50,25 ± 0,75	50,50 ± 0,90	50,46	1,44	
10 min	53,10	49,50	51,00	49,80	48,60	50,40	50,70	50,44	1,42	0,59
20	53,70	49,50	50,40	50,70	49,20	50,70	51,00	50,74	1,46	0,55
30	53,10	49,20	50,71	50,10	49,80	51,00	52,20	50,91	1,45	0,89
40	53,40	49,50	50,10	50,40	49,50	51,30	51,30	50,78	1,37	0,63
50	53,40	50,10	49,50	51,00	49,20	50,40	50,40	50,57	1,38	0,21
80	53,70	50,10	49,80	51,60	49,20	49,80	50,70	50,70	1,52	0,47
90	50,70	50,40	50,40	50,70	49,80	50,70	50,70	50,91	1,26	0,89
120	54,00	50,10	50,70	50,70	50,10	51,60	50,70	51,12	1,36	1,30

P.E.V

Témoin	25,65 ± 0,15	23,40 ± 0,30	24,15 ± 0,15	25,35 ± 0,15	23,70 ± 0,30	24,75 ± 0,15	23,55 ± 0,15	24,36	0,89	
10 min	25,80	23,10	24,00	25,50	23,70	24,30	23,70	24,30	0,99	0,24
20	25,80	23,10	24,30	25,50	23,70	24,30	23,70	24,25	0,85	0,45
30	25,80	22,80	23,70	25,20	23,40	24,30	23,70	24,12	1,04	0,99
40	25,20	23,40	24,00	25,50	24,00	24,60	23,70	24,34	0,78	0,08
50	24,90	23,10	23,70	25,50	23,70	24,90	23,40	24,17	0,91	0,78
60	25,20	23,40	24,00	25,20	23,40	24,60	23,70	24,21	0,78	0,61
80	25,50	23,70	24,00	25,50	23,40	24,60	23,40	24,30	0,91	0,24
120	25,80	24,00	24,30	25,50	23,70	24,60	23,40	24,47	0,89	0,45

• ...ignificatif ...% •• Signifie...if ...% ••• Signifie...if ...%

Tableau recapitulatif des valeurs mesurées(msec) pour les temps de latence de l'onde b de l' E.R.G et de la composante II du P.E.V.

E.R.G D.H.E 2 mg/Kg

	Lapin 1	Lapin 2	Lapin 3	Lapin 4	Lapin 5	Lapin 6	Lapin 7	moyenne	écart-type	% variation
Témoin	49,60 ± 0,60	52,20 ± 0,60	46,95 ± 0,75	50,20 ± 0,60	52,05 ± 0,75	50,25 ± 0,75	47,55 ± 0,75	49,81	2,01	
10 min	49,80	52,20	46,80	50,10	52,20	49,80	47,40	49,75	2,09	0,12
20	49,20	52,50	47,40	50,70	52,80	50,40	46,80	49,97	2,32	0,32
30	50,10	51,90	47,20	49,80	51,90	50,70	47,40	49,84	1,94	0,06
40	49,80	52,20	47,70	50,10	52,50	50,10	48,00	50,05	1,84	0,48
50	49,80	52,50	46,50	50,10	51,30	49,80	47,70	49,67	2,03	0,28
60	50,10	52,20	47,10	50,70	51,90	50,40	47,70	50,01	1,94	0,40
90	49,50	51,90	47,70	50,40	51,60	51,00	47,10	49,88	1,87	0,14
120	49,80	52,20	47,40	49,80	51,60	50,70	47,40	49,84	1,68	0,06

P.E.V

Témoin	25,50 ± 0,30	27,75 ± 0,15	24,60 ± 0,30	23,70 ± 0,30	24,45 ± 0,15	23,85 ± 0,15	24,75 ± 0,15	24,94	1,37	
10 min	25,20	27,60	24,30	23,40	24,30	23,70	24,60	24,72	1,39	0,88
20	25,20	27,60	24,60	24,00	24,60	24,00	24,90	24,98	1,23	0,16
30	25,80	27,90	24,60	24,30	24,60	24,60	24,90	25,24	1,26	1,20 •
40	25,50	28,20	24,30	24,90	24,60	24,60	24,60	25,24	1,35	1,20
50	25,50	28,50	24,90	24,90	24,60	24,30	24,30	25,28	1,47	1,36
60	25,50	28,80	24,60	24,30	24,60	24,00	24,00	25,11	1,70	0,68
90	25,20	28,20	24,60	24,60	24,30	24,30	24,30	25,11	1,39	0,68
120	25,50	27,90	24,90	24,30	24,60	24,30	24,30	25,11	1,30	0,68

• Significatif .05 •• Significatif .01 ••• Significatif .001

Tableau recapitulatif des valeurs mesurées(msec) pour les temps de latence de l'onde b de l' E.R.G et de la composante II du P.E.V.

E.R.G PINDOLOL 200 µg/Kg

	Lapin 1	Lapin 2	Lapin 3	Lapin 4	Lapin 5	Lapin 6	Lapin 7	moyenne	écart-type	% variation
Témoin	51,30 ± 0,60	49,80 ± 0,60	50,25 ± 0,45	50,70 ± 0,30	49,60 ± 0,90	50,55 ± 0,45	50,25 ± 0,75	50,20	0,84	
10 min	50,70	49,50	50,40	50,70	48,00	50,40	50,40	50,01	0,97	0,37
20	51,00	50,10	50,10	51,00	47,70	50,10	50,70	50,10	1,13	0,19
30	51,00	49,80	49,80	50,70	47,70	51,00	50,10	50,01	1,14	0,37
40	51,00	50,40	50,10	50,40	48,30	51,60	49,50	50,18	1,06	0,03
50	50,70	50,10	49,50	50,40	48,60	50,70	50,40	50,05	0,76	0,29
60	51,00	49,50	50,40	50,70	49,50	50,40	49,50	50,14	0,63	0,11
90	51,60	49,80	50,10	50,40	48,30	50,40	50,70	50,18	1,00	0,03
120	51,60	49,50	50,40	50,10	48,00	50,40	50,70	50,10	1,12	0,19

P.E.V

Témoin	23,85 ± 0,15	23,40 ± 0,30	24,15 ± 0,15	23,85 ± 0,15	23,25 ± 0,15	24,00 ± 0,30	24,45 ± 0,45	23,89	0,43	
10 min	23,40	23,10	24,30	23,70	23,10	24,00	24,30	23,70	0,51	0,80 •
20	24,00	23,10	23,40	24,30	22,80	24,60	24,60	23,82	0,72	0,29
30	23,40	23,40	23,10	24,00	22,80	23,70	24,60	23,57	0,59	0,84
40	23,10	23,40	24,00	24,00	23,10	24,00	24,60	23,74	0,55	0,63
50	24,30	23,10	24,00	23,70	23,40	24,00	24,30	23,82	0,44	0,29
60	24,00	23,10	24,60	23,70	23,10	24,30	24,60	23,91	0,64	0,08
90	23,40	22,80	24,00	23,70	23,10	24,30	24,30	23,65	0,58	1,01
120	23,70	23,10	24,30	23,40	23,40	24,60	24,30	23,82	0,56	0,29 •

• Significatif .05 •• Significatif .01 ••• Significatif .001

Tableau recapitulatif des valeurs mesurées(msec) pour les temps de latence de l'onde b de l' E.R.G et de la composante II du P.E.V.

E.R.G 5 HTP 15 mg/Kg

	Lapin 1	Lapin 2	Lapin 3	Lapin 4	Lapin 5	Lapin 6	Lapin 7	moyenne	écart-type	% variation
Témoin	51,15 ± 0,45	48,70 ± 0,75	50,70 ± 0,60					50,18	1,30	
10 min	51,00	49,20	50,40					50,20	0,91	0,03
20	51,00	48,90	50,70					50,20	1,13	0,03
30	51,60	48,60	50,10					50,10	1,50	0,15
40	51,30	48,90	49,80					50,80	1,21	0,36
50	51,30	49,50	50,40					50,40	0,90	0,43
60	51,60	49,30	51,00					50,30	1,75	0,23
90	51,30	48,60	50,70					50,20	1,41	0,03
120	51,00	49,20	51,00					50,40	1,03	0,43

P.E.V

Témoin	25,35 ± 0,15	24,00 ± 0,30	25,20 ± 0,30					24,85	0,74	
10 min	24,90	24,00	24,90					24,60	0,51	1,01
20	24,60	24,60	24,90					24,70	0,17	0,60
30	24,30	23,70	24,60					24,20	0,45	2,68
40	23,70	23,70	24,30					23,90	0,34	3,97
50	23,70	24,60	24,90					24,40	0,62	1,84
60	23,10	24,60	25,50					24,50	1,05	1,42
90	23,40	24,60	24,50					24,50	1,05	1,42
120	23,40	24,60	25,20					24,40	0,91	1,84

• Significatif .05 •• Significatif .01 ••• Significatif .001

Tableau recapitulatif des valeurs mesurées(msec) pour les temps de latence de l'onde b de l' E.R.G et de la composante II du P.E.V.

E.R.G ESERINE 200 µg/Kg

	Lapin 1	Lapin 2	Lapin 3	Lapin 4	Lapin 5	Lapin 6	Lapin 7	moyenne	écart-type	% variation
Témoin	49,50 ± 0,60	47,70 ± 0,60	49,80 ± 0,60	52,20 ± 0,60	46,20 ± 0,30	48,30 ± 0,60	49,95 ± 0,45	49,09	1,91	
10 min	49,50	47,70	49,80	51,90	46,50	48,00	49,50	48,98	1,75	0,22
20	49,80	48,00	49,50	51,60	46,50	47,70	50,10	49,02	1,72	0,14
30	49,80	48,00	50,10	51,60	45,90	48,30	49,30	49,00	1,81	0,28
40	49,50	47,70	49,80	52,50	45,60	48,30	50,40	49,11	2,18	0,04
50	48,90	48,30	49,20	52,20	46,20	48,90	49,80	49,07	1,78	0,04
60	49,20	47,40	49,80	52,80	46,20	48,60	49,80	49,11	2,09	0,04
90	49,50	47,40	50,40	52,50	46,50	47,70	50,40	49,20	2,10	0,22
120	49,50	47,70	50,10	52,80	46,20	48,00	50,10	49,20	2,13	0,22

P.E.V

Témoin	25,05 ± 0,15	22,95 ± 0,15	24,30 ± 0,30	25,35 ± 0,15	23,85 ± 0,15	23,25 ± 0,15	26,25 ± 0,15	24,42	1,18	
10 min	23,40	23,10	23,40	25,20	21,90	22,50	25,80	23,61	1,40	3,43 •
20	22,50	22,20	22,50	25,50	22,20	22,80	25,50	23,31	1,50	4,76 ••
30	22,50	22,20	22,80	25,20	21,90	22,50	24,90	23,14	1,33	5,53 ••
40	22,80	21,60	23,40	24,90	22,20	22,80	25,20	23,27	1,33	4,94 ••
50	23,10	21,90	23,10	25,20	22,20	22,80	25,60	23,44	1,48	4,18 ••
60	22,80	22,80	24,00	25,20	22,80	23,10	25,50	23,74	1,17	2,86 •
90	22,50	22,50	23,70	25,50	23,70	22,80	25,80	23,78	1,37	2,69
120	24,00	22,80	24,00	25,20	23,40	22,80	26,10	24,04	1,22	1,58

• Significatif .05 •• Significatif .01 ••• Significatif .001

Tableau recapitulatif des valeurs mesurées(msec) pour les temps de latence de l'onde b de l' E.R.G et de la composante II du P.E.V.

E.R.G ATROPINE 2 mg/Kg

	Lapin 1	Lapin 2	Lapin 3	Lapin 4	Lapin 5	Lapin 6	Lapin 7	moyenne	écart-type	% variation
Témoin	50,50 ± 0,30	52,30 ± 0,95	49,20 ± 0,60	47,85 ± 0,75	50,75 ± 0,60	49,60 ± 0,60	47,50 ± 0,45	49,67	1,68	
10 min	52,50	52,50	49,20	48,00	50,40	49,50	47,40	49,92	2,00	0,50
20	52,50	52,20	49,20	47,40	50,40	49,80	47,10	49,80	2,11	0,26
30	52,50	52,50	49,80	48,00	50,10	50,10	47,70	50,10	1,90	0,86
40	52,20	52,50	49,50	48,30	49,80	49,80	47,40	49,92	1,87	0,50
50	52,50	52,80	49,20	48,00	49,80	50,40	48,00	50,10	1,95	0,86
60	52,80	52,20	49,20	48,60	51,00	49,50	47,70	50,14	1,90	0,94
90	52,50	51,90	48,60	48,30	50,70	50,10	48,30	50,05	1,73	0,76
120	52,50	52,20	49,50	47,70	50,70	50,10	48,30	50,14	1,81	0,94

P.E.V

Témoin	22,50 ± 0,30	23,85 ± 0,15	23,10 ± 0,30	24,30 ± 0,30	24,00 ± 0,30	23,55 ± 0,15	25,95 ± 0,15	23,89	1,08	
10 min	24,00	23,70	22,80	24,30	25,20	24,60	26,70	24,47	1,23	2,42 •
20	23,70	24,30	23,40	24,00	25,20	24,60	26,70	24,55	1,11	2,76 •
30	23,40	24,30	22,80	24,30	25,20	24,90	26,70	24,51	1,26	2,59 ••
40	23,40	24,30	23,10	24,60	25,50	24,60	27,00	24,64	1,31	3,13 ••
50	23,70	23,70	23,10	24,90	25,20	24,60	26,70	24,55	1,20	2,76 •
60	23,70	24,00	23,10	24,60	24,60	24,60	26,70	24,47	1,13	2,42 •
90	22,80	24,00	23,40	24,90	24,30	24,90	26,30	24,37	1,14	2,00 •
120	22,80	24,30	23,70	24,90	24,60	24,30	24,30	26,30	1,07	10,08 •••

• Significatif .05 •• Significatif .01 ••• Significatif .001

Tableau recapitulatif des valeurs mesurées(msec) pour les temps de latence de l'onde b de l' E.R.G et de la composante II du P.E.V.

E.R.G CAFEINE 2 mg/Kg

	Lapin 1	Lapin 2	Lapin 3	Lapin 4	Lapin 5	Lapin 6	Lapin 7	moyenne	écart-type	% variation
Témoin	55,80 ± 0,60	49,20 ± 0,60	47,70 ± 0,60	49,80 ± 0,60	46,20 ± 0,60	48,75 ± 0,75	51,30 ± 0,60	49,82	3,08	
10 min	55,80	49,50	47,70	49,80	46,50	48,30	51,30	49,84	3,05	0,04
20	55,50	48,90	47,40	49,50	46,20	48,00	51,60	49,58	3,11	0,48
30	55,50	49,80	47,10	49,50	46,20	48,60	51,30	49,71	3,06	0,22
40	55,20	49,50	47,40	50,10	46,80	48,60	51,30	49,84	2,82	0,04
50	55,80	49,50	46,80	49,80	46,50	49,20	51,90	49,92	3,17	0,20
60	56,10	48,20	48,00	49,80	45,90	48,90	51,60	49,88	3,23	0,12
90	56,10	49,20	47,70	49,20	46,20	49,50	51,00	49,84	3,14	0,04
120	55,80	49,50	47,40	49,50	46,50	49,20	51,30	49,88	3,03	0,12

P.E.V

Témoin	23,85 ± 0,15	22,80 ± 0,30	25,20 ± 0,30	24,60 ± 0,30	23,55 ± 0,15	25,80 ± 0,30	25,95 ± 0,15	24,53	1,18	
10 min	24,00	22,80	24,90	24,60	23,10	25,80	26,10	24,47	1,25	0,24
20	24,00	22,80	24,90	24,90	23,10	25,80	26,10	24,51	1,26	0,08
30	24,00	22,20	24,60	24,30	23,10	25,50	26,40	24,30	1,40	0,96
40	24,00	22,80	24,60	24,60	23,40	26,10	26,40	24,55	1,32	0,08
50	23,70	22,80	24,20	24,90	23,70	25,80	26,10	24,55	1,20	0,08
60	24,30	22,80	25,20	24,60	23,10	25,80	26,10	24,51	1,22	0,08
90	24,00	23,10	25,20	24,00	22,80	25,50	26,10	24,38	1,24	0,61
120	23,70	23,10	25,20	24,60	23,10	25,50	25,80	24,42	1,13	0,45

• Significatif .05 •• Significatif .01 ••• Significatif .001

Tableau recapitulatif des valeurs mesurées(msec) pour les temps de latence de l'onde b de l' E.R.G et de la composante II du P.E.V.

E.R.G COCAÏNE 2 mg/Kg

	Lapin 1	Lapin 2	Lapin 3	Lapin 4	Lapin 5	Lapin 6	Lapin 7	moyenne	écart-type	% variation
Témoin	49,20 ± 0,90	52,35 ± 0,45	55,80 ± 0,60	51,90 ± 0,60	48,75 ± 0,75	51,45 ± 0,75	52,35 ± 0,75	51,68	2,33	
10 min	48,30	52,50	55,50	51,20	48,60	51,00	52,20	51,42	2,46	0,50
20	48,60	52,80	55,90	52,50	48,60	51,60	52,50	51,77	2,53	0,17
30	48,60	52,50	55,20	52,80	48,60	51,60	52,50	51,68	2,37	0,00
40	48,30	52,50	56,10	51,60	49,50	51,30	51,30	51,51	2,46	0,33
50	48,60	51,60	55,80	51,30	49,20	52,50	52,80	51,68	2,40	0,00
60	48,60	52,50	55,50	52,20	48,30	51,60	52,20	51,51	2,45	0,33
90	50,10	52,20	55,80	51,90	48,60	51,30	52,80	51,81	2,25	0,25
120	50,10	51,90	56,10	51,90	49,50	51,90	52,50	51,98	2,11	0,58

P.E.V

Témoin	24,45 ± 0,15	22,50 ± 0,30	23,85 ± 0,15	24,00 ± 0,30	27,00 ± 0,30	24,45 ± 0,15	23,55 ± 0,15	24,25	1,37	
10 min	24,60	22,50	23,70	23,70	26,70	24,30	23,70	24,17	1,29	0,33
20	24,00	22,80	24,00	23,40	27,00	24,30	23,40	24,12	1,36	0,53
30	24,30	22,50	24,00	23,70	27,00	24,60	22,80	24,12	1,47	0,53
40	24,30	22,50	23,70	23,70	27,30	24,60	23,70	24,25	1,49	0,00
50	24,30	22,00	23.40	24,00	27,60	24,60	29,40	24,18	1,72	0,28
60	24,60	22,50	23,70	24,30	27,30	24,60	23,70	24,38	1,47	0,53
90	24,60	22,80	23,70	24,00	27,30	24,30	23,70	24,34	1,42	0,37
120	24,60	22,80	23,70	24,30	26,70	24,30	24,00	24,34	1,19	0,37

●●●Significatif .001

Tableau recapitulatif des valeurs mesurées(msec) pour les temps de latence de l'onde b de l'E.R.G et de la composante II du P.E.V.

E·R·G

	lapin 1	lapin 2	lapin 3	moyenne	écart-type	%variation
Témoin	56,55 ± 0,75	54,00 ± 0,90	54,45 ± 0,75	55,00	1,36	
15 min	56,40	53,40	54,90	54,90	1,50	0,18
30	56,70	54,00	54,30	55,00	1,47	0,00
45	55,80	53,40	53,70	54,30	1,30	1,28
60	56,10	53,10	54,30	54,50	1,50	0,91
90	56,10	53,10	54,60	54,60	1,50	0,73

1) **CHLORPROMAZINE** 2 mg/Kg

2) **AMPHETAMINE** 2 mg/Kg

P·E·V

Témoin	24,45 ± 0,15	23,25 ± 0,15	25,50 ± 0,30	24,40	1,12	
15 min	26,70	24,30	26,70	25,90	1,38	6,14••
30	25,50	24,90	27,00	25,80	1,08	5,73•••
45	26,10	24,60	27,00	25,90	1,21	6,14•••
60	26,40	24,60	27,00	26,00	1,24	6,55•••
90	24,90	24,30	26,40	25,20	1,08	3,27•••

• Significatif .05

•• " .01

••• " .001

Tableau recapitulatif des valeurs mesurées(msec) pour les temps de latence de l'onde b de l'E.R.G et de la composante II du P.E.V.

E·R·G

	lapin 1	lapin 2	lapin 3	moyenne	écart-type	% variation
Témoin	53,25 ± 0,75	55,35 ± 0,75	52,20 ± 0,90	53,60	1,60	
15 min	52,80	55,80	52,50	53,70	1,82	0,18
30	53,70	55,20	51,90	53,60	1,65	0,00
45	53,40	55,50	52,80	53,90	1,41	0,55
60	53,10	55,50	52,80	53,80	1,47	0,37
90	52,80	55,80	51,30	53,30	2,29	0,56

1) **CHLORPROMAZINE** 2 mg/Kg

2) **DOPA** 25 mg/Kg

P·E·V

Témoin	23,55 ± 0,15	25,35 ± 0,15	23,85 ± 0,15	24,25	0,96	
15 min	25,50	27,00	25,80	26,10	0,79	7,62 •••
30	26,10	27,30	26,70	26,70	0,60	10,10 •••
45	26,10	27,00	27,30	26,80	0,62	10,51 ••
60	25,80	26,70	27,00	26,50	0,62	9,27 ••
90	25,80	26,70	27,30	26,60	0,75	9,69 ••

• Significatif .05

•• " .01

••• " .001

Tableau recapitulatif des valeurs mesurées(msec) pour les temps de latence de l'onde b de l'E.R.G et de la composante II du P.E.V.

E·R·G

	lapin 1	lapin 2	lapin 3	moyenne	écart-type	%variation
Témoin	49,35 ± 0,45	54,90 ± 0,90	51,00 ± 0,90	51,75	2,84	
15 min	49,80	55,20	51,30	52,10	2,78	0,67
30	49,20	55,50	51,60	52,10	3,17	0,67
45	49,50	55,50	50,70	51,90	3,17	0,28
60	49,50	54,60	50,40	51,50	2,72	0,40
90	48,90	55,20	51,00	51,70	3,20	0,09

1) CHLORPROMAZINE 2 mg/Kg

2) ESERINE 200 µg/Kg

P·E·V

Témoin	25,35 ± 0,15	23,40 ± 0,30	1,45 ± 0,15	24,40	0,97	
15 min	28,20	24,60	25,80	26,20	1,83	7,37•
30	28,80	24,60	26,20	26,50	2,12	8,60
45	26,40	24,00	25,20	25,20	1,20	3,27••
60	25,80	23,40	24,60	24,60	1,20	0,81
90	24,00	23,10	24,60	23,90	0,75	2,09

• Significatif ,05

•• " ,01

••• " ,001

Tableau recapitulatif des valeurs mesurées(msec) pour les temps de latence de l'onde b de l'E.R.G et de la composante II du P.E.V.

E·R·G

	lapin 1	lapin 2	lapin 3	moyenne	écart-type	%variation
Témoin	51,15 ± 0,75	53,10 ± 0,90	56,70 ± 0,60	53,65	2,81	
15 min	51,30	54,00	56,70	54,00	2,70	0,66
30	50,70	54,30	57,30	54,10	3,30	0,83
45	51,00	53,40	56,40	53,60	2,70	0,06
60	51,90	53,10	56,40	53,80	2,33	0,27
90	51,30	53,10	56,10	53,50	2,42	0,26

1) **D·H·E** 2 mg/kg
2) **AMPHETAMINE** 2 mg/kg

P·E·V

Témoin	23,40 ± 0,30	25,65 ± 0,15	24,00 ± 0,30	24,35	1,16	
15 min	23,70	25,80	24,30	24,60	1,08	1,02
30	23,10	25,80	24,30	24,30	1,37	0,20
45	23,10	25,50	23,40	24,00	1,30	1,45
60	21,60	24,00	22,50	22,70	1,21	7,26 •••
90	20,70	23,10	22,50	22,10	1,24	10,16 •••

* Significatif .05
** " .01
*** " .001

Tableau recapitulatif des valeurs mesurées(msec) pour les temps de latence de l'onde b de l'E.R.G et de la composante II du P.E.V.

E·R·G

	lapin 1	lapin 2	lapin 3	moyenne	écart-type	%variation
Témoin	53,25 ± 0,75	50,10 ± 0,90	55,50 ± 0,60	52,95	2,71	
15 min	53,10	50,40	55,50	53,00	2,55	0,94
30	53,10	50,40	55,80	53,10	2,70	0,28
45	52,80	49,50	55,20	52,50	2,86	0,85
60	52,50	49,80	55,20	52,20	2,86	1,43
90	52,50	49,20	54,90	52,20	2,86	1,43

1) **PINDOLOL** 200 µg/Kg
2) **AMPHETAMINE** 2 mg/Kg

P·E·V

Témoin	23,85 ± 0,15	23,85 ± 0,15	25,20 ± 0,30	24,30	0,77	
15 min	23,40	23,70	25,20	24,10	0,96	0,82
30	23,70	23,70	24,90	24,10	0,69	0,82
45	22,80	23,10	24,60	23,50	0,96	3,40
60	21,90	22,20	23,40	22,50	0,79	8,00 •••
90	21,00	22,50	22,80	22,10	0,96	9,95 •••

• Significatif .05
•• " .01
••• " .001

Tableau recapitulatif des valeurs mesurées(msec) pour les temps de latence de l'onde b de l'E.R.G et de la composante II du P.E.V.

E·R·G

	lapin 1	lapin 2	lapin 3	moyenne	écart-type	%variation
Témoin	54,45 ± 0,45	51,90 ± 0,60	55,95 ± 0,75	54,10	2,04	
15 min	54,30	51,60	56,10	54,00	2,26	0,18
30	54,60	51,60	55,50	53,90	2,04	0,37
45	54,00	51,30	56,40	53,90	2,55	0,37
60	54,60	51,30	56,10	54,00	2,45	0,18
90	54,30	51,00	56,10	53,80	2,58	0,56

1)**PINDOLOL** 200 µg/Kg
2)**D·H·E** 2 mg/Kg
3)**AMPHETAMINE** 2 mg/kg

P·E·V

Témoin	22,95 ± 0,15	24,60 ± 0,30	23,70 ± 0,30	23,75	0,82	
15 min	23,40	25,20	24,00	24,20	0,91	1,89 •
30	23,70	24,90	24,00	24,20	0,62	1,89
45	23,70	25,20	23,70	24,20	0,86	1,89
60	23,40	24,60	23,40	23,80	0,69	0,21
90	23,40	24,60	23,70	23,90	0,62	0,63

• Significatif .05
•• " .01
••• " .001

Tableau recapitulatif des valeurs mesurées(msec) pour les temps de latence de l'onde b de l'E.R.G et de la composante II du P.E.V.

E·R·G

	lapin 1	lapin 2	lapin 3	moyenne	écart-type	%variation
Témoin	47,85 ± 0,45	52,85 ± 0,30	51,90 ± 1,40	50,86	2,65	
15 min	47,70	53,40	51,60	50,90	2,91	0,07
30	48,30	53,10	51,60	51,00	2,45	0,27
45	48,30	53,40	51,30	51,00	2,56	0,27
60	47,40	52,80	51,60	50,60	2,83	0,51
90	47,40	53,10	51,90	50,80	3,00	0,11

1) CHLORPROMAZINE 2 mg/Kg

2) L.S.D $_{25}$ 30 µg/Kg

P·E·V

Témoin	23,85 ± 0,15	25,35 ± 0,15	24,30 ± 0,00	24,50	0,76	
15 min	26,70	26,40	26,70	26,60	0,17	8,57 •
30	27,00	26,70	26,40	26,70	0,30	8,97 •
45	26,10	26,70	26,10	26,30	0,34	7,34 ••
60	27,00	26,40	25,80	26,40	0,60	7,75
90	26,70	26,40	25,50	26,20	0,62	6,93

• Significatif .05

•• " .01

••• " .001

Tableau recapitulatif des valeurs mesurées(msec) pour les temps de latence de l'onde b de l' E.R.G et de la composante II du P.E.V.

E.R.G ETHANOL 500 mg/Kg

	Lapin 1	Lapin 2	Lapin 3	Lapin 4	Lapin 5	Lapin 6	Lapin 7	moyenne	écart-type	% variation
Témoin	50,85 ± 0,75	49,05 ± 0,45	51,75 ± 0,45	55,20 ± 0,60	48,60 ± 0,60	53,55 ± 0,45	52,35 ± 0,45	51,62	2,35	
10 min	50,70	49,20	52,20	55,20	48,60	54,00	53,10	51,85	2,46	0,44
20	50,10	49,20	52,20	54,60	49,20	54,00	52,20	51,64	2,20	0,03
30	50,10	49,50	51,60	54,00	48,90	53,70	51,90	51,38	1,99	0,46
40	51,00	48,90	51,90	54,60	48,90	54,00	51,90	51,60	2,23	0,03
50	51,30	49,20	51,90	55,50	49,20	54,00	52,50	51,94	2,33	0,61
60	50,40	48,60	51,60	55,20	48,30	53,40	52,20	51,38	2,50	0,46
90	50,10	49,20	52,20	55,20	48,60	53,70	52,50	51,64	2,43	0,03
120	50,10	49,50	51,90	55,50	48,30	53,40	53,10	51,68	2,52	0,11

P.E.V

Témoin	23,55 ± 0,15	23,55 ± 0,15	24,30 ± 0,30	25,80 ± 0,30	27,00 ± 0,30	23,85 ± 0,15	26,25 ± 0,15	24,90	1,42	
10 min	24,60	24,00	24,60	24,60	27,30	24,00	26,40	25,07	1,26	0,68
20	23,70	23,10	24,60	24,00	26,40	23,70	26,40	24,55	1,33	1,42
30	23,10	23,10	24,30	24,00	26,10	22,80	26,10	24,21	1,39	2,85 •
40	21,90	21,90	24,00	25,20	26,70	22,20	25,80	23,95	2,00	3,96 ••
50	21,60	22,50	24,30	25,20	27,00	22,50	26,10	24,17	2,03	3,02
60	21,90	21,90	24,30	26,40	26,70	22,20	26,10	24,21	2,20	2,85
90	21,60	21,60	24,00	22,80	27,30	23,10	26,10	23,78	2,18	4,70
120	22,20	21,60	24,00	22,20	27,00	23,10	25,80	23,70	2,02	5,06

• Significatif .05 •• Significatif .01 ••• Significatif .001

ACADÉMIE DE PARIS

UNIVERSITÉ DE PARIS VI

4, Place Jussieu - 75230 PARIS-CEDEX 05

SERVICE DE LA SCOLARITE

Bureau des Enseignements du 3e cycle

TÉLÉPHONE : 336-25-25 - 325-12-21

PERMIS D'IMPRIMER

DOCTORAT : DOCTORAT ES SCIENCES

THESE DE : SCIENCES NATURELLES

NOM : Monsieur BELEGAUD

Prénoms : Jacques

né le 12 Juin 1941 à Moulins Dépt : Allier

1ère THESE : "Variations pharmacologiques des systèmes réticulaires non spécifiques sur l'électroretinogramme (E.R.G.) et sur le potentiel évoqué visuel (P.E.V.) du lapin non anesthésié."

2e THESE (Propositions faites par l'Université) :

ESIDENT.M.SOULAIRAC
MINATEURS.M.GALEFRET
M.TRUHAUT
M.BOUDENE

ACADÉMIE DE PARIS UNIVERSITÉ PARIS VI

Vu et Approuvé

PARIS, le 19 Février 1973

Le Président

de l'Université de PARIS VI